

Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie
des Bundesgesundheitsamtes
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Hans Hoffmeister

Lebertypische Serumbefunde in einer nicht ausgewählten Population

Die Verteilungen der γ -Glutamyltransferase, Transaminasen
und alkalischen Phosphatase sowie des Gesamtbilirubin,
Gesamteiweiß und des Albumin bei 35 - 64 jährigen Probanden
einer Großstadtrandgemeinde

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Lippert, Peter
Altbach/Neckar

1976

Institut für Vorklinik und Oculomedizin
der Medizinischen Fakultät
Direktor: Prof. Dr. med. h. c. h. H. H. H. H.

Institut für Vorklinik und Oculomedizin
der Medizinischen Fakultät

Nachdem die Fakultät für Vorklinik und Oculomedizin
und die Fakultät für Oculomedizin sowie der Vorklinik
Vorklinik und Oculomedizin im Jahr 1954
eine Vorklinik und Oculomedizin

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Institut für Vorklinik und Oculomedizin

der Fakultät für Vorklinik und Oculomedizin
an der Medizinischen Fakultät

der Freien Universität Berlin

Verlagsgesellschaft

Verlagsgesellschaft

Verlagsgesellschaft

Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie
des Bundesgesundheitsamtes
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Hans Hoffmeister

Lebertypische Serumbefunde in einer nicht
ausgewählten Population

Die Verteilungen der γ -Glutamyltransferase, Transaminasen
und alkalischen Phosphatase sowie des Gesamtbilirubin,
Gesamteiweiß und des Albumin bei 35-64 jährigen Probanden
einer Großstadtrandgemeinde

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Lippert, Peter
Altbach/Neckar

Referent: Professor Dr. H. Hoffmeister

Korreferent: Professor Dr. K. Borner



Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 30.8.1976

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	5
2. Klinisch-chemische und statistische Methoden und Beschreibung der untersuchten Population	
2.1. Klinisch-chemische Methoden	6
2.2. Statistische Methoden	8
2.3. Beschreibung der untersuchten Population	9
3. Ergebnisse und Diskussion der untersuchten Merkmale	11
3.1. γ -Glutamyltransferase	
3.1.1. Allgemeines	13
3.1.2. Altersunterschiede	16
3.1.3. Geschlechtsunterschiede	19
3.1.4. Verteilungsform	20
3.1.5. Auffällig erhöhte Aktivitäten	20
3.1.6. Zusammenfassung	26
3.2. Alanataminotransferase	
3.2.1. Allgemeines	26
3.2.2. Altersunterschiede	29
3.2.3. Geschlechtsunterschiede	33
3.2.4. Verteilungsform	33
3.2.5. Auffällig erhöhte Aktivitäten	35
3.2.6. Zusammenfassung	40
3.3. Aspartataminotransferase	
3.3.1. Allgemeines	40
3.3.2. Altersunterschiede	43

3.3.3. Geschlechtsunterschiede	46
3.3.4. Verteilungsform	47
3.3.5. Erhöhte Aktivitäten	47
3.3.6. Zusammenfassung	50
3.4. Alkalische Phosphatase	
3.4.1. Allgemeines	51
3.4.2. Altersunterschiede	54
3.4.3. Geschlechtsunterschiede	56
3.4.4. Verteilungsform	57
3.4.5. Erhöhte Aktivitäten	57
3.4.6. Zusammenfassung	61
3.5. Gesamtbilirubin	
3.5.1. Allgemeines	62
3.5.2. Altersunterschiede	65
3.5.3. Geschlechtsunterschiede	67
3.5.4. Verteilungsform	68
3.5.5. Auffällig erhöhte Konzentrationen	70
3.5.6. Zusammenfassung	72
3.6. Gesamteiweiß	
3.6.1. Allgemeines	73
3.6.2. Altersunterschiede	76
3.6.3. Geschlechtsunterschiede	79
3.6.4. Verteilungsform	80
3.6.5. Auffällige Konzentrationen	80
3.6.6. Zusammenfassung	83
3.7. Albumin	
3.7.1. Allgemeines	84
3.7.2. Altersunterschiede	87
3.7.3. Geschlechtsunterschiede	90
3.7.4. Verteilungsform	90

3.7.5. Auffällig veränderte Konzentrationen	92
3.7.6. Zusammenfassung	95

4. Zusammenfassende Diskussion	
4.1. Klinisch-chemische Gesichtspunkte	95
4.2. Statistische Folgerungen	97
4.3. Alters- und Geschlechtsunterschiede	101
4.4. Auffällige Befunde	102
4.5. Zusammenfassung	107

Tab. 41: Kolmogoroff-Smirnoff Test	110
Literaturverzeichnis	111

Lebertypische Serumbefunde in einer nicht ausgewählten Population

Die Verteilungen der γ -Glutamyltransferase, Transaminasen und alkalischen Phosphatase sowie des Gesamtbilirubin, Gesamteiweiß und des Albumin bei 35-64 jährigen Probanden einer Großstadtrandgemeinde

1. Einleitung

Im Rahmen einer epidemiologischen Feldstudie in Hessen wurden die Einwohner einer Großstadtrandgemeinde einer besonders umfangreichen Untersuchung zur Erkennung von häufigen chronischen Krankheiten und deren Risikofaktoren unterzogen. Untersucht wurde eine nur durch die freiwillige Teilnahme selektierte Population von 35-64 Jährigen, insgesamt 1363 Probanden. Als erster Teil der Auswertung der gewonnenen Daten wird in dieser Arbeit über die Verteilungen der Volumenaktivitäten der γ -GT, ALT, AST und der AP sowie der Konzentrationen des Gesamtbilirubin, Gesamteiweiß und des Albumin im Serum berichtet.⁺⁾

Für jedes Merkmal werden die zentralen 95%, 90% und 80% Bereiche, die 90% Konfidenzintervalle, die Mediane und die Verteilungsform wiedergegeben sowie alters- und geschlechtsbedingte Differenzen dargestellt. Unter Verwendung bekannter Referenzwerte werden Aussagen über die Häufigkeit krank-

⁺⁾ Abkürzungen

γ -GT: γ -Glutamyltransferase = γ -Glutamyltranspeptidase (EC 2.3.2.2.);

ALT : L-Alanat: α -Ketoglutarat-Aminotransferase = Glutamat-Pyruvat-Transaminase (EC 2.6.1.2.);

AST : L-Aspartat: α -Ketoglutarat-Aminotransferase = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (EC 2.6.1.1.);

AP : Alkalische Phosphatase = Orthophosphorsäuremonoester-Phosphohydrolase (EC 3.1.3.1.).

heitsverdächtiger Befunde gemacht. Für die nach Alter und Geschlecht gebildeten Teilpopulationen werden zudem sozialmedizinisch auffällige Unterschiede beschrieben. Da die untersuchten Merkmale bei unterschiedlichen diskriminativen Wertigkeiten als weitgehend leberspezifisch gelten, ergeben die vorliegenden Beobachtungen somit wichtige Hinweise auf die Häufigkeit hepatobiliärer Krankheiten in einer nicht ausgesuchten Bevölkerung.

2. Klinisch-chemische und statistische Methoden und Beschreibung der untersuchten Population

2.1. Klinisch-chemische Methoden

Die Blutentnahme erfolgte unter standardisierten Bedingungen (113). Nach dreißigminütigem Stehen bei Raumtemperatur wurde zentrifugiert und die erhaltenen Seren auf 5°C abgekühlt. Die Bestimmungen erfolgten innerhalb von drei Tagen. Praktische bedeutende Veränderungen der Aktivitäten oder der Konzentrationen wurden, wie weiter unten ausführlich beschrieben, bei diesem Vorgehen nicht beobachtet.

Die Bestimmungen der γ -GT und ALT erfolgten nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie (66) mit dem Eppendorf-Enzymautomaten 5010. Das dabei zur γ -GT-Bestimmung verwendete Verfahren weist gegenüber der von Szasz (253) angegebenen Methode eine etwas höhere Konzentration an L- γ -Glutamyl-p-nitroanilid auf (4,4 mmol/l). Zur Qualitätskontrolle dieser Enzyme wurden in jeder Serie zwei Richtigkeitskontrollseren verschiedener Hersteller und ein gepooltes Serum blockweise eingesetzt. Die Kontrollblöcke wurden spätestens nach 50 Proben wiederholt.

Die Bestimmung der übrigen Merkmale erfolgte mit dem Auto-Analyzer SMA 12/60 (Technicon Instruments Corp., New York). Das Beschickungsschema wurde gegenüber der Herstellervor-

schrift erheblich verändert. Das bei allen Analysen benutzte, aufwendige Qualitätskontrollsystem gewährleistete insbesondere eine gleichbleibende Richtigkeit. Ausführliche Angaben dazu finden sich bei Hoffmeister und Junge (115).

Tab. 1

Variationskoeffizienten und zugehörige Bezugsgröße sowie verwendete Methoden

	in der Serie [%]	von Tag zu Tag [%]	Bezugsgröße (Mittelwert)	Methode
GLUTAMYL-TRANSFERASE	1,0	2,4	23 [U/l]	L-γ-Glutamyl-p-nitroanilid (253)
ALANAT-AMINOTRANSFERASE	0,9	2,1	20 [U/l]	UV-Test, 25°, optimiert (303)
ASPARTAT-AMINOTRANSFERASE	2,6	7,4	51 [U/l]	UV-Test, 37° (307)
ALKALISCHE PHOSPHATASE	1,0	4,5	58 [U/l]	p-Nitrophenylphosphat (305)
GESAMT-BILIRUBIN	1,1	6,2	17 [μmol/l]	Jendrassik/Grof, mod. (304)
GESAMT-EIWEISS	0,4	1,6	70 [g/l]	Biuret (308)
ALBUMIN	0,7	2,6	42 [g/l]	HABA (306)

Tab. 2

Fehlerhäufigkeit der einzelnen Merkmale

	Anzahl der nach Durch- führung der Qualitäts- kontrolle verwertbaren Meßwerte	Gesamte Fehlerhäufigkeit [%]
GLUTAMYL-TRANSFERASE ^a	1072	10,4
ALANAT-AMINOTRANSFERASE ^a	1192	0,0
ASPARTAT-AMINOTRANSFERASE ^b	1001	26,6
ALKALISCHE PHOSPHATASE ^b	1320	3,2
GESAMT-BILIRUBIN ^b	1317	3,4
GESAMT-EIWEISS ^b	1291	5,3
ALBUMIN ^b	1296	4,9

^a Eppendorf-Enzymautomat 5010

^b Technicon SMA 12/60

Da Mehrfachuntersuchungen von Probandenserien nicht möglich waren, wurden solche Probandenwerte in diese Untersuchung nicht aufgenommen, bei denen die regelmäßig wiederholten Bestimmungen der zugehörigen Richtigkeitskontrollserien außerhalb von $[x \pm 2 s]$ lagen. Dieses Verfahren ermöglicht eine hohe Richtigkeit durch Aussondern systemisch abweichender Werte einer ganzen Serie. Eine Aussonderung von "Extremwerten" tritt bei diesem Vorgehen nicht auf. Die unter diesen Bedingungen aufgenommenen Meßwerte und die dabei gefundene gesamte Fehlerhäufigkeit werden in der Tabelle 2 wiedergegeben.

2.2. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit verteilungsfreien Methoden. Die Perzentile wurden nach der Formel

$$l = a (n + 1)$$

berechnet (110, 200). Dabei sind: l der sortierte Rangwert, a das jeweilige Perzentil und n die Anzahl der Beobachtungen.

Die für die Angaben der verteilungsfreien 90% Konfidenzintervalle benötigten Tabellen wurden nach der Formel

$$\sum_{j=1}^{r-1} \binom{n}{j} (a)^j (b)^{n-j} \geq 0.90$$

berechnet (200). Dabei sind: a und b die jeweiligen Perzentile; l und r die unteren und oberen sortierten Rangwerte, die den Perzentilbereich mit der angegebenen Wahrscheinlichkeit (0.90) begrenzen. 90% Konfidenzintervalle können für den zentralen 80% Bereich bei einem Umfang von $n > 900$ und den zentralen 95% Bereich bei einem Umfang von $n < 120$ nicht angegeben werden.

Die geschlechts- und altersbedingten Unterschiede wurden mit

dem U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney untersucht (221). Geprüft wurde die Nullhypothese: die gegeneinander geprüften Stichproben entstammen der gleichen Grundgesamtheit. In den weiter unten dargestellten Tabellen wird die Ablehnung der Nullhypothese mit der jeweiligen Irrtumswahrscheinlichkeit ($p <$) angegeben. Für eine nicht selektierte Population können Unterschiede im oberen und/oder unteren Bereich für die untersuchten Merkmale nicht sicher ausgeschlossen werden. Die Auswertung erfolgte deshalb als zweiseitiger Test.

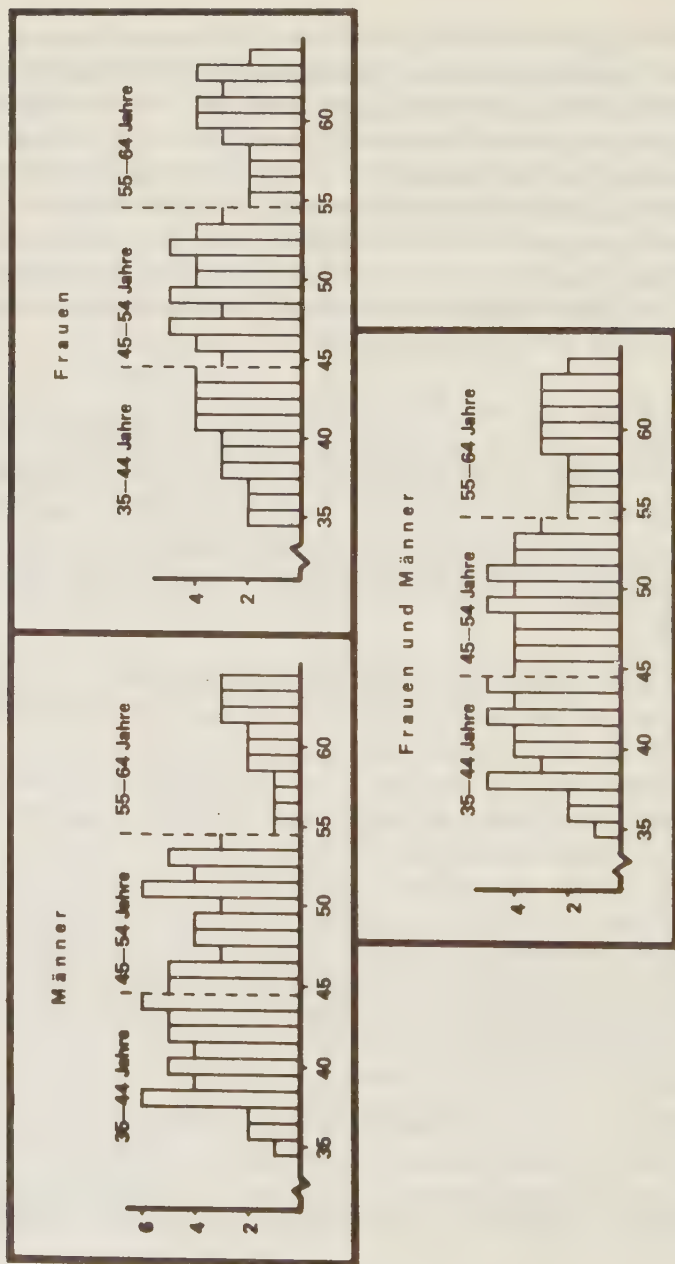
Zur Prüfung auf die Güte der Anpassung wurde der Kolmogoroff-Smirnoff Test nach Lilliefors (152) angewandt. Geprüft wurde die Nullhypothese: die Stichprobenverteilung entspricht einer Gauss'schen Verteilung. In der Tabelle 41 (Anhang) wird die Ablehnung der Nullhypothese mit der Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ und $p < 0.01$ angegeben.

2.3. Beschreibung der untersuchten Population

Die Feldstudie wurde in einer hessischen Großstadtrandgemeinde mit 7850 Einwohnern durchgeführt, einer Stadt, die bei zahlreichen Klein- und Mittelbetrieben dem allgemeinen industriellen Charakter der Untermainebene entspricht. Der Anteil Erwerbstätiger in der Wohnbevölkerung betrug 1970 45,2% [3547]. Die Mehrzahl der Erwerbstätigen (57,6%) ist im produktiven Gewerbe beschäftigt, während Handel und Verkehr (19,3%) und sonstige Dienstleistungsbetriebe (21,3%) wesentlich niedrigere Beschäftigungsraten aufweisen. Eine ausführliche sozialgeographische Beschreibung erfolgt an anderem Ort (300).

Die Untersuchungen wurden nach öffentlicher Unterrichtung und schriftlicher Einladung zwischen dem 26. März und dem 25. Mai 1973 durchgeführt. In diese Untersuchung wurden nur Probanden aufgenommen, die am Untersuchungstag, jeweils auf

Abb. 1 Häufigkeitsverteilungen der Teilpopulationen



Ordinate: Häufigkeit [%] Abszisse: Alter [Jahre]

ein Lebensjahr auf- oder abgerundet, 35 - 64 Jahre alt waren. Die 1363 untersuchten Probanden repräsentieren 60% der 35-64-Jährigen. Die Untersuchung entspricht damit einer Gesamterhebung. Die Aufteilung der untersuchten Personen in nach Geschlecht und Alter gebildete Teilpopulationen ist in der Tabelle 3, die Häufigkeitsverteilung in der Abbildung 1 dargestellt.

Tab. 3

Häufigkeitsverteilungen der nach Alter und Geschlecht gebildeten Teilpopulationen. Angaben relativ (absolut)

	MÄNNER	FRAUEN	FRAUEN UND MÄNNER
35 - 44 J.	18,3 (250)	16,7 (228)	35,1 (478)
45 - 54 J.	19,3 (263)	21,3 (290)	40,6 (553)
55 - 64 J.	9,1 (124)	15,3 (208)	24,4 (332)
35 - 64 J.	46,7 (637)	53,3 (726)	100 (1363)

3. Ergebnisse und Diskussion der untersuchten Merkmale

Für die untersuchten Merkmale sind eine Reihe von Einflußgrößen bekannt, die die Meßwerte unterschiedlich stark beeinflussen. Dazu gehören u.a.: Rasse, Geschlecht, Lebensalter, Körpergewicht, geographische und klimatische Gegebenheiten, chronobiologische Rhythmen oder Körperhaltung und Dauer der venösen Stauung vor der Probennahme. Für die Mehrzahl der für jedes Merkmal besprochenen Einflußgrößen ist ein wesentlicher Einfluß auf die vorliegenden Beobachtungen nicht anzunehmen. Praktisch bedeutende Einflußgrößen wie Geschlecht, Lebensalter oder Körpergewicht werden jeweils ausführlich diskutiert.

In diese Untersuchung wurden die gemessenen anthropometrischen Daten nicht aufgenommen. Da insbesondere das

Körpergewicht die Meßwerte einiger Merkmale stark beeinflusst, werden die gefundenen Beobachtungen hier zusammengefaßt dargestellt. Eine ausführliche Beschreibung erfolgt an anderem Ort (301).

Auf das Idealgewicht (Körpergewicht mit der längsten Lebenserwartung) nach den Angaben der Metropolitan Life Insurance Company (172) bezogen, weisen insgesamt 96% der untersuchten Männer und 94% der Frauen eine Übergewichtigkeit auf. Für die Männer ist die Häufigkeit der Übergewichtigkeit in den untersuchten Altersgruppen praktisch gleich (95 - 97%). Für die Frauen findet sich eine unterschiedliche Häufigkeit zwischen den 35-44 Jährigen (92%) und den 45-54 Jährigen (95%), in der Altersgruppe der 55-64 jährigen Frauen nimmt die Übergewichtigkeit nur noch gering zu (96%). Gemessen an einem modifizierten Broca-Richtwert ist die Prävalenz der Übergewichtigkeit in allen Altersgruppen der Männer praktisch gleich. Dagegen findet sich zwischen den Altersgruppen der 35-44 jährigen und der 45-54 jährigen Frauen - unabhängig von der Körperlänge - eine deutliche Zunahme der Prävalenz der Übergewichtigkeit (um 20-30%). Ein Unterschied zwischen den 45-54 jährigen und den 55-64 jährigen Frauen besteht nicht.

Statistisch betrachtet kann ein Ort allein nicht als unabhängige Stichprobe einer definierten Population, etwa der Einwohner aller Kleinstädte in Hessen, angenommen werden. Von dieser in der Praxis nicht zu erfüllenden Bedingung abgesehen, zeigen die bisher vorliegenden Ergebnisse, daß die unterschiedlichen Lebensbedingungen in kleineren und größeren Orten auch unter Berücksichtigung sozioökonomischer Unterschiede zumindest keinen wesentlichen Einfluß auf die Meßwerte haben (114). Die vorliegenden Beobachtungen werden daher nicht nur als Gesamterhebung, sondern auch als Stichprobe einer unausgesuchten Bevölkerung beschrieben.

Die zwischen Teilpopulationen gefundenen Unterschiede ergeben bei einer nicht ausgewählten Gesamtpopulation zunächst keine Aussage über deren Ursache. Beobachtete Unterschiede können dabei durch eine physiologische Geschlechts- und Altersabhängigkeit und/oder durch eine bedeutende Anzahl von Probanden mit krankhaften Befunden erklärt werden. Nach kritischer Prüfung der vorliegenden Ergebnisse, insbesondere der Veränderungen zwischen den zentralen 80% Bereichen und den Medianen, und der entsprechenden Angaben in der Literatur, kann die Ursache gefundener Unterschiede aber einengend beschrieben und eine annehmbare Aussage gemacht werden.

Die Ergebnisse sozialmedizinischer Untersuchungen sind weitgehend von den zur Bewertung verwendeten Bezugsgrößen abhängig. Für die Mehrzahl der hier untersuchten Merkmale sind Referenzwerte, die den Empfehlungen der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) entsprechen (56, 57, 93), nicht bekannt. Die Auswertung der Beobachtungen erfolgte zudem univariat. Auch aus diesen Gründen wird eine Unterscheidung in "Gesund" oder "Krank" nicht vorgenommen und im folgenden nur von auffälligen oder krankheitsverdächtigen Befunden gesprochen.

3.1. γ -Glutamyltransferase

3.1.1. Allgemeines

Die γ -Glutamyltransferase katalysiert die Übertragung von γ -Glutamylresten verschiedener Peptide auf andere Peptide oder Aminosäuren. Die Funktion dieses Enzyms ist noch weitgehend ungeklärt. Der γ -Glutamyl-Zyklus scheint eine wichtige Rolle im intrazellulären Aminosäuretransport zu spielen (137, 170, 171).

Die Bestimmung der γ -GT-Aktivität ist präzise (s. Tab. 1).

Bei verschiedenen Temperaturen aufbewahrt, bleibt die Aktivität wenigstens eine Woche unverändert (120, 125, 137, 253). Hämolyse bewirkt keine Aktivitätsänderung (137, 254), Lipämie beeinflusst die Messung nur bei extremen Werten (166). Da die Aktivität mit höherer Temperatur während der Inkubation zunimmt und Umrechnungen mit "Umrechnungsfaktoren" nicht zulässig sind (144, 207, 254), wurden die bei zu hoher Temperatur gemessenen Aktivitäten (s. 4.1.) in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Aktivitätserhöhungen der γ -GT finden sich fast ausschließlich bei Krankheiten der Leber, der Gallenwege und der Bauchspeicheldrüse (21, 27, 61, 122, 137, 139, 158, 168, 220, 224, 255, 279) sowie bei sekundärer Mitbeteiligung der Leber (27, 43, 122, 168, 255, 279). Die absolut höchsten Aktivitäten werden bei Krankheiten der Gallenwege beobachtet. Dennoch ist die γ -GT kein rein cholestase-anzeigendes Enzym, eine Korrelation mit der AP ist kaum oder nicht nachweisbar (21, 61, 169, 210, 224). Auch bei entzündlichen und reaktiven Leberschädigungen ist die γ -GT-Aktivität meist früher, stärker oder länger erhöht als die der ALT oder AST. Vereinzelt werden mäßig erhöhte Aktivitäten bei Krankheiten des Magen-Darm-Traktes beschrieben (137, 169, 226). Aktivitätszunahmen während der Einnahme von Medikamenten (10, 51, 211, 278) und oralen gestagenbetonten Ovulationshemmern (70) sind bekannt. Als Ursache der medikamentbedingten Erhöhung wird - wie auch für die Auswirkung von Alkohol - teilweise eine unspezifische Induktion mikrosomaler Enzyme angenommen. Überraschenderweise sind die Serumaktivitäten bei Krankheiten der Nieren, die wesentlich höhere Enzymkonzentrationen aufweisen als die Leber, nur in Ausnahmefällen erhöht (27, 137, 158, 168, 224). Bei Knochenerkrankungen (19, 27, 158, 168, 255) und Schwangerschaft (27, 158, 168, 226, 255) werden Aktivitätserhöhungen nicht beschrieben.

Tab. 4

GLUTAMYL-TRANSFERASE: Kenngrößen der Meßwertverteilungen

GLUTAMYL- TRANSFERASE [U/l]	MÄNNER				FRAUEN				FRAUEN UND MÄNNER			
	35 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	35 - 64 Jahre	35 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	35 - 64 Jahre	35 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	35 - 64 Jahre
Anzahl	172	177	82	431	196	258	188	641	367	435	270	1072
Median	13,7	16,0	14,2	14,4	8,7	9,8	10,7	9,9	11,1	11,6	11,5	11,5
95%-Bereich	5,9 - 68,3	6,8 - 68,3	5,8 - 63,6	6,2 - 68,3	4,0 - 55,1	4,2 - 49,1	4,8 - 56,6	4,4 - 52,5	4,2 - 56,6	4,5 - 64,5	4,8 - 63,6	4,5 - 60,7
Konfidenz- intervall	u 4,0 - 6,5	6,7 - 7,1	**	5,6 - 6,7	3,0 - 4,2	3,4 - 4,4	4,4 - 5,3	4,0 - 4,4	4,0 - 4,4	4,2 - 5,3	4,5 - 5,3	4,4 - 4,8
	o 51,3 - 87,6	63,1 - 111,2	**	63,1 - 96,3	34,8 - 70,2	43,0 - 80,5	48,2 - 118,0	48,2 - 70,0	47,0 - 70,2	55,7 - 84,0	54,1 - 110,8	55,1 - 70,2
90%-Bereich	6,8 - 46,3	7,1 - 60,7	6,1 - 37,7	7,0 - 54,1	4,4 - 34,8	5,1 - 40,3	5,3 - 45,9	4,8 - 41,2	5,1 - 43,5	5,5 - 48,6	5,4 - 43,0	5,4 - 46,3
Konfidenz- intervall	u 5,9 - 7,1	6,8 - 8,5	5,6 - 7,1	6,5 - 7,1	4,2 - 4,8	4,4 - 5,4	4,5 - 5,4	4,5 - 5,3	4,4 - 5,6	5,3 - 5,6	4,8 - 5,6	5,3 - 5,5
	o 40,1 - 83,1	50,5 - 96,3	31,7 - 87,6	46,1 - 63,6	28,0 - 47,2	34,6 - 48,4	36,3 - 100,8	34,6 - 46,3	34,8 - 54,1	44,1 - 59,9	36,3 - 63,6	42,6 - 50,3
80%-Bereich	7,4 - 34,5	9,6 - 46,1	7,4 - 31,3	8,2 - 39,4	5,4 - 24,9	5,5 - 24,4	5,6 - 30,6	5,5 - 25,3	5,8 - 28,8	5,8 - 37,9	5,8 - 30,6	5,8 - 32,6
Konfidenz- intervall	u 7,0 - 8,4	8,2 - 9,9	5,8 - 8,8	7,4 - 8,5	4,7 - 5,6	5,4 - 5,6	5,4 - 6,2	5,4 - 5,6	5,6 - 6,4	5,6 - 6,1	5,6 - 7,0	*
	o 27,7 - 42,6	39,4 - 55,7	25,6 - 40,5	35,3 - 43,5	21,6 - 28,7	21,9 - 32,8	23,5 - 41,2	23,4 - 29,7	24,9 - 34,5	32,6 - 40,3	25,3 - 32,8	*

u: untere Grenzen o: obere Grenzen

* für $n > 900$ nicht berechenbar** zweiseitige Grenzen für $n < 120$ nicht berechenbar

Gewohnte körperliche Belastung bewirkt keine Aktivitätszunahme, ein circadianer Rhythmus besteht nicht (231). Die intraindividuelle Variation ist mit etwa 10% (278) ohne praktische Bedeutung (231).

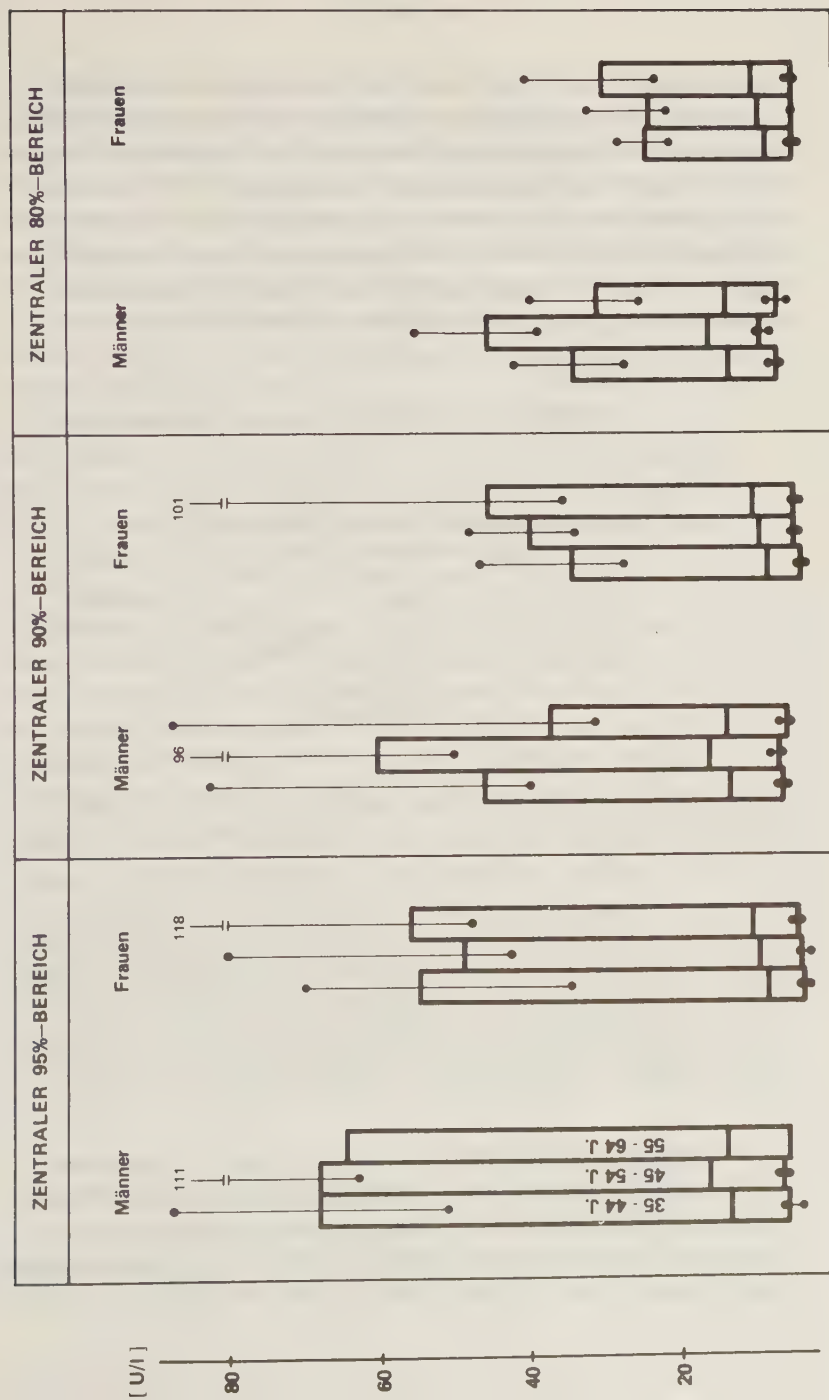
Wegen der ausgeprägten Leberspezifität gilt die γ -GT als bester Suchtest für hepatobiliäre Krankheiten (27, 61, 122, 135, 137, 157, 168, 220, 224, 231, 255, 279, 296). Die Sensivität (Anteil der Kranken mit pathologischem Testausfall) wird für nicht differenzierte hepatobiliäre Krankheiten mit über 90% angegeben (21, 27, 135, 157, 158, 168, 220, 224, 255). Erhöht gefundene Aktivitäten sind deshalb als krankheitsverdächtig und kontrollbedürftig anzusehen. Von besonderer sozialmedizinischer Bedeutung ist die bei Leberverfettung gefundene Aktivitätserhöhung (27, 61, 168, 255), die bei alkoholbedingter Schädigung am stärksten ist (1, 169, 229). Erhöhte Aktivitäten werden zudem bei chronischem Alkoholabusus beobachtet (21, 27, 131, 143, 158, 210, 296).

Die für die γ -GT gefundenen zentralen Bereiche, Konfidenzintervalle und Mediane sind in der Tabelle 4 zusammengefaßt dargestellt.

3.1.2. Altersunterschiede

Bei den MÄNNERN nimmt der Median in der Altersgruppe der 45-54 Jährigen zunächst zu und danach ab, so daß die 35-44 jährigen und die 55-64 jährigen Männer praktisch gleiche Mediane haben (Abb. 2). Bemerkenswert ist die Altersgruppe der 45-54 Jährigen, die ein deutlich höher liegendes 95. und 90. Perzentil und ein auch im 90% Bereich noch bemerkenswert breites Konfidenzintervall aufweist. In dieser Gruppe finden sich hohe Aktivitäten am häufigsten und zeigen die größte Streuung (s. 3.1.5.). Ein signifikanter Unterschied ($p < 0.001$) ist zwischen allen Altersgruppen nachweisbar (Tab. 5).

Abb. 2 Zentrale Bereiche, Mediane und Konfidenzintervalle (CI) der GLUTAMYL-TRANSFERASE



In der Literatur finden sich nur wenige Angaben über altersbedingte Änderungen der γ -GT-Aktivitäten. Kokot (137), Mayr (168) und Sweetin und Thomson (252) geben Altersunterschiede nicht an, Weißhaar und Mitarbeiter (273) fanden signifikante Unterschiede nur im Vergleich mit Männern bis zu dreißig Lebensjahren. Die gefundenen signifikanten Altersunterschiede können dennoch nicht auf Probanden mit erhöhten Aktivitäten zurückgeführt werden (s. 3.2.2.).

Tab. 5

GLUTAMYL-TRANSFERASE: Prüfung auf Altersunterschiede

	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.
35 - 44 J.		0,001	0,001
45 - 54 J.	(0,60)		0,001
55 - 64 J.	0,001	0,001	

MÄNNER
($p <$)

FRAUEN ($p <$)

Die FRAUEN weisen mit zunehmendem Alter einen geringen Anstieg der Mediane auf (Abb. 2). Die oberen Grenzen lassen ein gleichartiges Verhalten nicht erkennen. Bemerkenswert ist das für die 55-64 jährigen Frauen im 90% Bereich extrem breite obere Konfidenzintervall und das deutlich höher liegende 90. Perzentil. In dieser Altersgruppe finden sich die am häufigsten und stärksten erhöhten Aktivitäten (s. 3.1.5.). Ein signifikanter Unterschied ($p < 0.001$) besteht nur im Vergleich mit den 55-64 jährigen Frauen (Tab. 5).

Von Feldmann und Mitarbeitern (70), Kokot (137) und Mayr (168) werden altersbedingte Veränderungen der Enzymaktivitäten nicht berichtet. Weißhaar und Mitarbeiter (273) fanden bei Frauen vergleichbaren Alters keine signifikanten Unterschiede. Sweetin und Thomson (252) geben dagegen für

ein allerdings kleines Kollektiv ($n = 33$) mit zunehmendem Alter einen signifikanten Anstieg der γ -GT-Aktivität an. Der mit zunehmendem Alter beobachtete geringe Anstieg der Mediane und der unteren Bereichsgrenzen weist zwar auf eine altersbedingte Aktivitätsänderung hin, ein Rückschluß auf gleichartige Veränderungen der praktisch wichtigen oberen Grenzen kann daraus aber nicht abgeleitet werden. Der für die 55-64 jährigen Frauen gefundene signifikante Unterschied kann nicht durch Probanden mit erhöhten γ -GT-Aktivitäten erklärt werden.

Die unteren Grenzen zeigen für die Frauen und die Männer keine auffälligen Veränderungen. Die Konfidenzintervalle sind in allen Bereichen sehr eng und entsprechen praktisch den zugehörigen Perzentilen.

Kein anderes untersuchtes Merkmal weist im 90% Bereich vergleichbar breite Konfidenzintervalle auf. Dies stimmt damit überein, daß für eine nicht ausgesuchte Population die größte Streuung auffälliger Werte für den empfindlichsten Suchtest zu erwarten ist. Diese Beobachtung bestätigt die Bedeutung der γ -GT als bestem Suchtest für hepatobiliäre Krankheiten (s. 3.1.).

3.1.3. Geschlechtsunterschiede

In allen Altersgruppen weisen die Männer deutlich höher liegende Mediane auf als die Frauen (Abb. 2). Entsprechende Unterschiede zeigen, das 95. und 90. Perzentil der 55-64 jährigen Frauen ausgenommen, auch die oberen Bereichsgrenzen. Signifikante Geschlechtsunterschiede finden sich zwischen allen Altersgruppen (Tab. 6).

In der Literatur werden von allen Untersuchern für die Männer übereinstimmend höhere obere Grenzen und höher liegende Mittelwerte oder geometrische Mittelwerte angegeben als für die Frauen (1, 21, 27, 61, 122, 135, 158,

168, 253, 273, 296). Die vorliegenden Beobachtungen bestätigen diese Angaben. Das davon abweichende Verhalten der 55-64 jährigen Frauen kann dabei nur durch Probanden mit auffällig hohen Aktivitäten erklärt werden und bekräftigt somit auch diese bereits angeführte Aussage (s. 3.1.2.). Die Auswertung der Beobachtungen erfolgt daher geschlechtsbezogen (s. 3.1.5.).

Tab. 6

GLUTAMYL-TRANSFERASE: Prüfung auf Geschlechtsunterschiede

	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.	35 - 64 J.
($p < \cdot$)	0,001	0,001	0,001	0,001

3.1.4. Verteilungsform

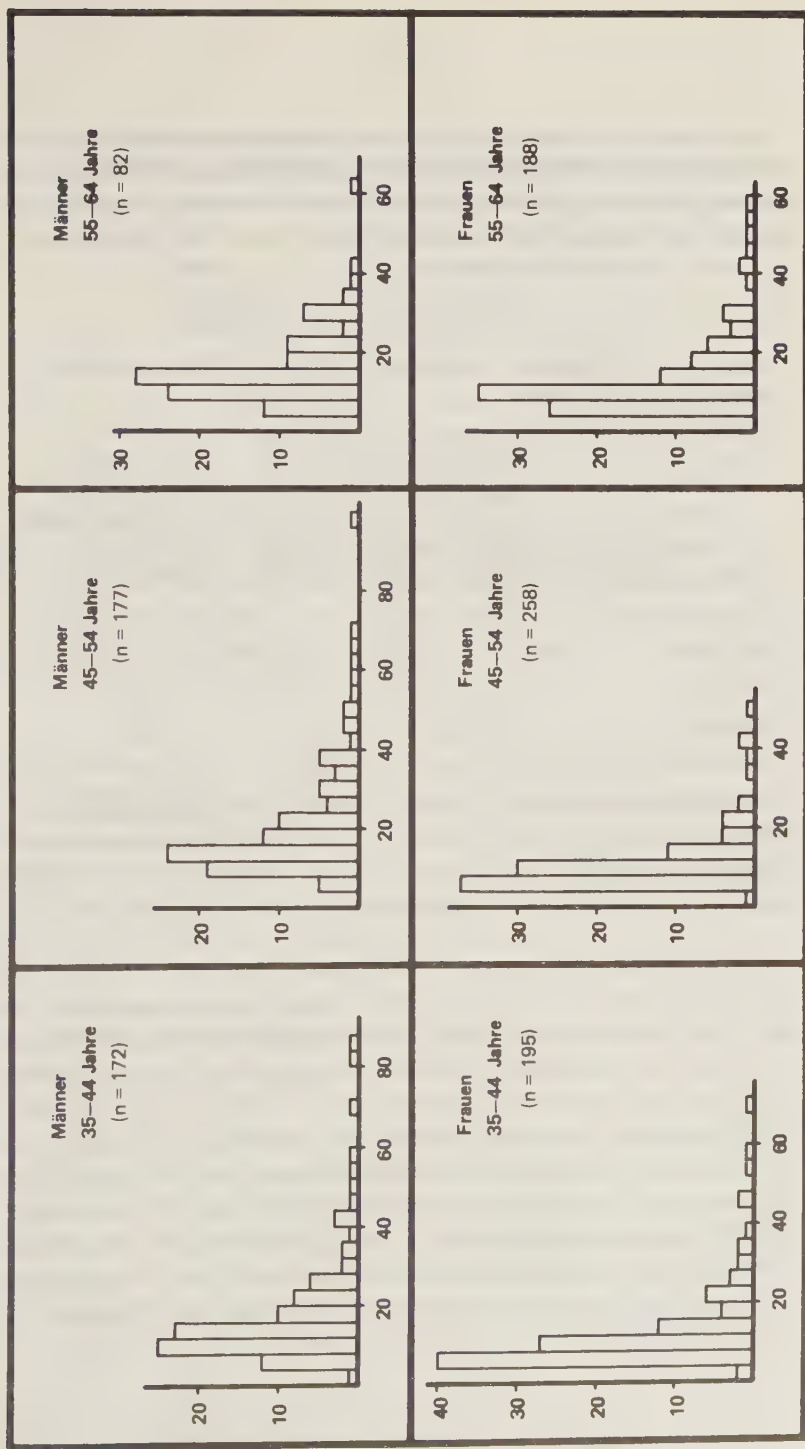
Die Häufigkeitsverteilungen der untersuchten Teilpopulationen sind rechts schief (Abb. 3). Im Kolmogoroff-Smirnoff Test wird eine Gauss'sche Verteilung stets abgelehnt ($p < 0.001$; Tab. 41, Anhang). Dieses Ergebnis entspricht zahlreichen Mitteilungen in der Literatur (10, 27, 61, 70, 135, 253, 272). Eine Gauss'sche Verteilung wird dabei erst nach logarithmischer Transformation angegeben.

Die Histogramme lassen die beschriebenen Geschlechtsunterschiede deutlich erkennen. Sie zeigen einen bemerkenswerten Unterschied in der Variation der Enzymaktivitäten: von extrem hohen Werten abgesehen, weisen alle Altersgruppen der Männer eine breitere Streuung der Aktivitäten auf.

3.1.5. Auffällig erhöhte Aktivitäten

Zur Bewertung der Beobachtungen werden für die Männer 5-31 U/l, für die Frauen 4-22 U/l als Bezugsgröße angenommen (Thefeld, W. und Hoffmeister, H.: nicht veröffentlicht).

Abb. 3 Häufigkeitsverteilungen der GLUTAMYL-TRANSFERASE



Ordinate: Häufigkeit [%]

Abszisse: Aktivität [U/l]

Eine Übersicht über die nach der Methode von Szasz (253) ermittelten "Normalbereiche" gibt die Tab. 7. Die in dieser Untersuchung verwendeten oberen Grenzen liegen danach nur gering über dem von Szasz (254) und vom Hersteller (25) angegebenen Bereich.

Tab. 7

Angaben über „Normalbereiche“ der GLUTAMYL-TRANSFERASE-Aktivität bei gleicher methodischer Messung
Angaben in U/l

Autor	Männer		Frauen		Bemerkungen
	n			n	
BETRO et. al. (21)	30	0,8 - 26	0,7 - 18	30	30°C; $\bar{x} \pm 2s$
EISENBERG et. al. (61)	58	3 - 25	3 - 21	41	5. - 95. Perzentil
KLEY und KLEY (135)	861	3,3 - 37,9	2,3 - 27,9	118	$\log (\bar{x} \pm 2s)$
MAYR (168)	116	6 - 24	5 - 21	167	$\bar{x} \pm 2s$
SZASZ (253)	61	4,5 - 24,8	3,2 - 13,5	57	$\log (\bar{x} \pm 2s)$
SZASZ (254)		6 - 28	4 - 18		95%-Bereich
WEISSHAAR et. al. (273)	314	5 - 23	4 - 14	140	5. - 95. Perzentil; Idealgewicht ($\pm 5\%$)
ZEIN und DISCOMBE (296)	33	- 24,76	- 20,85	31	30°C, umgerechnet; $\bar{x} \pm 2s$
Angaben des Herstellers (25)		6 - 28	4 - 18		

Die unter diesen Bedingungen gefundenen Ergebnisse sind in der Tab. 8 dargestellt. Die erhöhten Aktivitäten werden dabei als gering, deutlich oder stark erhöht unterschieden. Die Bereiche wurden so gewählt, daß zumindest für deutlich erhöhte Werte eine analytische oder biologische Variation als Ursache der Erhöhung nicht angenommen werden kann. Grundsätzlich sind alle erhöhten Aktivitäten als kontrollbedürftig anzusehen (s. 3.1.). Da allgemein aber der Verdacht auf das Vorliegen einer Erkrankung, eine präzise und richtige Bestimmung vorausgesetzt, mit zunehmender

Aktivität wahrscheinlicher wird, sind deutlich oder stark erhöhte Aktivitäten als besonders krankheitsverdächtig anzusehen.

Tab. 8

Erhöhte GLUTAMYL—TRANSFERASE—Aktivitäten.

Angaben relativ (absolut)

	MÄNNER	FRAUEN	FRAUEN UND MÄNNER
Gering erhöht*	6,0 (26)	5,5 (35)	5,7 (61)
Deutlich erhöht**	3,2 (14)	3,0 (19)	3,1 (33)
Stark erhöht***	5,8 (25)	4,5 (29)	5,0 (54)
Σ erhöht	15,1 (65)	12,9 (83)	13,8 (148)

	*	**	***
Männer	32-40 U/l	41-50 U/l	>50 U/l
Frauen	23-30 U/l	31-40 U/l	>40 U/l

Insgesamt zeigen 13,8% [148] der untersuchten Personen (12,9% der Frauen, 15,1% der Männer) kontrollbedürftig hohe Enzymaktivitäten. Besonders hohe und damit besonders krankheitsverdächtige Aktivitäten finden sich bei insgesamt 8,1% [87] der Untersuchten, und zwar bei 7,5% der Frauen und 9,0% der Männer. Die Männer weisen somit sowohl häufiger als auch stärker erhöhte Aktivitäten auf als die Frauen. Bemerkenswert ist dabei, daß die Anzahl der stark erhöhten Aktivitäten stets und teilweise weit über der Anzahl der nur deutlich erhöhten Werte liegt.

Die altersbezogene Auswertung (Tab. 9) zeigt, daß die relative Häufigkeit erhöhter Aktivitäten in der Altersgruppe der 55-64 jährigen Männer nicht zunimmt. Eine mit höherem Alter öfter auftretende Erhöhung ist somit nicht nachweisbar. Krankheitsverdächtig hohe Aktivitäten werden im Gegenteil bei den jüngeren Männern häufiger beobachtet. Wegen der relativ kleinen Fallzahl in der Gruppe der 55-64

Jährigen (n = 82) kann diese Beobachtung nicht ohne Vorbehalt verallgemeinert werden. In der Altersgruppe der 45-54 jährigen Männer finden sich auffällig hohe und insbesondere stark erhöhte Aktivitäten überraschend häufig. In dieser Altersgruppe weisen noch 5,6% [10] der Männer Aktivitäten > 60 U/l auf.

Tab. 9

Erhöhte GLUTAMYL-TRANSFERASE-Aktivitäten bei altersbezogener Auswertung.

Angaben relativ (absolut)

	MÄNNER			FRAUEN		
	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.
Gering erhöht*	4,1 (7)	9,0 (16)	3,7 (3)	6,2 (12)	5,0 (13)	5,3 (10)
Deutlich erhöht**	2,9 (5)	4,5 (8)	1,2 (1)	2,1 (4)	3,5 (9)	3,2 (6)
Stark erhöht***	4,7 (8)	7,9 (14)	3,7 (3)	3,6 (7)	3,5 (9)	6,9 (13)
Σ erhöht	11,6 (20)	21,5 (38)	8,5 (7)	11,8 (23)	12,0 (31)	15,4 (29)

* ** *** Erläuterungen siehe Tab. 8

Bei den Frauen bleibt die relative Häufigkeit erhöhter Aktivitäten bis zum 54. Lebensjahr praktisch gleich. In der Altersgruppe der 55-64 jährigen Frauen nimmt die Anzahl auffällig hoher Aktivitäten dagegen deutlich zu. In dieser Altersgruppe finden sich auch die stärksten Aktivitäts-erhöhungen.

Die Altersgruppen der 45-54 jährigen Männer und der 55-64 jährigen Frauen sind somit sozialmedizinisch besonders auffällig. Eine Erklärung dafür kann auf Grund der vorliegenden Beobachtungen nicht gegeben werden. Weißhaar und Mitarbeiter (273) geben eine deutliche Gewichtsabhängigkeit der Aktivität mit höheren Werten für Übergewichtige Personen an. Die 45-54 jährigen Männer und die 55-64 jährigen Frauen zeigen aber praktisch keine häufigere oder ausgeprägtere Übergewichtigkeit als benachbarte Alters-

gruppen (s. 3.). Damit können die vorliegenden Beobachtungen nicht durch eine Gewichtsabhängigkeit der γ -GT-Aktivität erklärt werden.

In zahlreichen bereits angeführten Untersuchungen (s. 3.1.1.) werden nach chronischem Alkoholabusus erhöhte Enzymaktivitäten beschrieben. Bei gesunden Probanden bewirkt ein regelmäßiger Alkoholgenuß dagegen auch nach fünf Wochen eine nur fragliche Zunahme der γ -GT-Aktivität (14). Auf Grund der vorliegenden Beobachtungen kann ein gehäufter und regelmäßiger Alkoholkonsum zumindest als Teilursache der gefundenen Besonderheiten nicht ausgeschlossen werden. In der zusammenfassenden Betrachtung der Ergebnisse (s. 4.4.) wird dieser Gesichtspunkt ausführlich diskutiert.

Für die 55-64 jährigen Frauen erscheint eine durch die Menopause bedingte Veränderung der Enzymaktivitäten möglich. Feldmann und Mitarbeiter (70) und Sweetin und Thomson (252) geben unter der Einwirkung von Östrogenen eine signifikante Abnahme der γ -GT-Aktivität an. In der Menopause wären somit, durch einen niedrigeren Östrogenspiegel bedingt, höhere Aktivitäten zu erwarten. Eine so verursachte Zunahme der Enzymaktivität müßte sich aber insbesondere zwischen den Altersgruppen der 35-44 jährigen und den 45-54 jährigen Frauen auswirken und erklärt damit den gefundenen Unterschied ebenfalls nicht.

Vergleichbare Untersuchungen über die γ -GT-Aktivität an einer unausgewählten Population sind nicht bekannt. Insgesamt erscheint die zunächst erstaunlich hohe Anzahl auffälliger und damit kontrollbedürftiger Enzymaktivitäten durchaus glaubhaft, insbesondere weil die γ -GT der empfindlichste Suchtest für hepatobiliäre Krankheiten ist und für die ALT nur gering verschiedene Ergebnisse gefunden werden (s. 3.2.5.). Von Thefeld und Mitarbeitern (259)

werden die in einer nicht ausgesuchten Population ($n = 2040$) erhöht gefundenen Aktivitäten für die Frauen und die Männer mit jeweils etwa 12% angegeben und entsprechen damit weitgehend den vorliegenden Ergebnissen. Einen indirekten Vergleich ermöglichen zudem Untersuchungsbefunde bei Blutspendern. Obwohl gerade Blutspender auf Leberkrankheiten hin sorgfältig untersucht werden, fanden Kley und Kley (135) bei 1018 untersuchten Spendern in 5,2% [53] der Fälle erhöhte Serumaktivitäten. Eine weitergehende Diskussion der vorliegenden Beobachtungen wird zusammenfassend unter 4.4. geführt.

3.1.6. Zusammenfassung

Eine Altersabhängigkeit der γ -GT-Aktivität ist nicht sicher, eine Geschlechtsabhängigkeit dagegen nachweisbar. Für alle untersuchten Teilpopulationen wird eine Gauss'sche Verteilung der Enzymaktivität abgelehnt. Insgesamt weisen 13,8% [148] der untersuchten Probanden (12,9% Frauen, 15,1% Männer) erhöhte und damit kontrollbedürftige Enzymaktivitäten auf. Besonders krankheitsverdächtige Aktivitätserhöhungen finden sich bei 8,1% [87] der Untersuchten. Die Männer zeigen häufiger und stärker erhöhte Aktivitäten als die Frauen. Die häufigsten und stärksten Aktivitätserhöhungen finden sich in den Altersgruppen der 45-54 jährigen Männer und der 55-64 jährigen Frauen, die damit sozialmedizinisch besonders auffällig sind.

3.2. Alanataminotransferase

3.2.1. Allgemeines

Die Aminotransferasen sind Enzyme, die die Übertragung von Aminosäuregruppen katalysieren. Die zur Messung der ALT-Aktivität verwendete substratoptimierte Methode ist präzise (s. Tab. 1) und ergibt richtigere Werte als andere Verfahren (144, 207, 230). Bei 4°C aufbewahrt, bleibt

die Enzymaktivität wenigstens eine Woche lang unverändert (36, 232, 259). Falsch erhöhte Werte werden bei Lipämie beobachtet, während eine Hämolyse wegen der nur gering höheren Enzymkonzentration in den Erythrozyten praktisch ohne Bedeutung ist (36).

Die ALT ist ein fast ubiquitär vorkommendes Enzym. Die mit Abstand höchsten Enzymkonzentrationen werden in der Leber nachgewiesen (228). Die an zweiter Stelle folgende Muskulatur weist demgegenüber eine zehnfach niedrigere Konzentration auf. Die ALT ist daher ein weitgehend leberspezifisches Merkmal. Die Sensivität wird, abhängig vom Ausmaß der Erhöhung und der jeweils untersuchten Population, mit 55% bis über 95% angegeben (42, 60, 90, 135, 139, 151, 231). Die unterschiedlichen Angaben sind u.a. dadurch zu erklären, daß die Häufigkeit erhöhter Enzymwerte nicht nur von der Art der hepatobiliären Krankheit, sondern auch vom Ausmaß der entzündlichen Aktivität des Krankheitsprozesses abhängig ist (262). Die Angaben über die Sensivität können somit nur als Hinweise angesehen werden.

Neben primären Leberkrankheiten werden erhöhte Enzymaktivitäten bei Rechtsherzinsuffizienz (27, 55, 158, 206), bei chronischem Alkoholabusus (21, 27, 138, 145, 158, 210) und während der Einnahme einer großen Anzahl von Medikamenten, orale Ovulationshemmer und oxyphenisatinhaltige Abführmittel eingeschlossen, beobachtet (11, 41, 63, 70, 73, 203, 204, 280, 295). Die medikamentös bewirkte Aktivitätserhöhung kann methodisch bedingt sein, wird in der Mehrzahl der Fälle aber durch Enzyminduktion, direkte hepatotoxische Schädigung oder Cholestase verursacht (11, 19, 293). Für die Beurteilung sozialmedizinischer Beobachtungen sind auch hier die bei Leberverfettung gefundenen Aktivitätserhöhungen von besonderer Bedeutung. Bei histologisch gesicherter Fettleber werden erhöhte Aktivitäten in bis über 50% der untersuchten Fälle beschrieben (24, 60, 83,

Tab. 10

ALANAT-AMINOTRANSFERASE: Kenngrößen der Meßwertverteilungen

ALANAT-AMINO- TRANSFERASE [U/l]	MÄNNER				FRAUEN				FRAUEN UND MÄNNER			
	35 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	35 - 64 Jahre	35 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	35 - 64 Jahre	35 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	35 - 64 Jahre
Anzahl	220	221	96	537	208	255	192	655	428	476	288	1192
Median	13,0	13,8	11,1	12,9	9,2	10,6	10,7	10,1	11,1	12,1	10,9	11,3
95%-Bereich	5,7 - 39,9	5,9 - 48,9	6,4 - 37,8	5,9 - 41,0	5,1 - 26,4	4,6 - 30,0	5,4 - 35,8	4,9 - 30,3	5,2 - 39,4	5,0 - 39,0	5,6 - 36,9	5,3 - 37,7
Konfidenz- intervall	u 5,0 - 7,0 o 35,6 - 47,0	5,0 - 6,5 ** 33,0 - 73,5	** **	5,0 - 6,3 34,4 - 52,3	3,8 - 5,5 22,2 - 40,3	4,0 - 5,3 25,4 - 39,2	4,5 - 5,6 30,0 - 47,7	4,5 - 5,3 26,6 - 39,0	4,6 - 5,5 34,6 - 41,0	4,4 - 5,5 32,0 - 48,9	4,6 - 5,9 33,8 - 54,1	4,9 - 5,5 34,6 - 40,3
90%-Bereich	7,1 - 34,1	6,6 - 31,9	6,9 - 36,9	6,9 - 33,1	5,8 - 21,7	5,5 - 22,4	5,9 - 26,2	5,7 - 23,2	6,0 - 26,4	5,9 - 27,8	6,0 - 30,9	6,0 - 27,9
Konfidenz- intervall	u 5,7 - 7,4 o 28,9 - 39,9	5,9 - 6,9 32,0 - 54,1	5,9 - 7,1	6,3 - 7,0 31,9 - 39,4	5,1 - 6,0 20,0 - 26,4	4,6 - 5,8 20,5 - 30,0	4,9 - 6,1 23,2 - 35,9	5,3 - 5,9 22,5 - 26,6	5,5 - 6,1 24,4 - 35,6	5,3 - 6,1 26,1 - 32,8	5,6 - 6,9 25,4 - 36,9	5,8 - 6,1 25,7 - 32,0
80%-Bereich	8,0 - 23,0	7,5 - 25,5	7,8 - 26,2	7,9 - 25,0	6,1 - 18,0	6,2 - 19,1	7,0 - 21,0	6,4 - 19,2	6,9 - 21,6	6,9 - 21,1	7,0 - 22,9	7,0 - 21,6
Konfidenz- intervall	u 7,4 - 8,8 o 22,1 - 28,9	6,9 - 8,8 21,1 - 29,5	6,9 - 8,2 19,1 - 36,9	7,2 - 8,1 23,0 - 27,8	5,9 - 6,8 15,0 - 20,2	6,0 - 7,0 17,3 - 20,0	6,1 - 7,9 18,3 - 23,2	6,1 - 6,9 18,3 - 20,2	6,3 - 7,1 20,1 - 23,0	6,4 - 7,0 20,4 - 24,0	6,9 - 7,9 20,1 - 25,4	* *

u: untere Grenzen o: obere Grenzen

* für $n > 900$ nicht berechenbar** zweiseitige Grenzen für $n < 120$ nicht berechenbar

127, 212).

Ein circadianer Rhythmus besteht nicht (273, 245, 260). Unter körperlicher Belastung verändert sich die Aktivität praktisch nicht (153, 231, 246, 298). Aktivitätsveränderungen nach Nahrungsaufnahme werden nicht beschrieben (246, 273). Der Variationskoeffizient der biologischen Variation von Tag zu Tag beträgt etwa 26% (287) und ist mit 2,2 - 4,6 U/l auch bei einem "Normalbereich" bis 12 U/l ohne praktische Bedeutung (231). Körperhaltung und Dauer der venösen Stauung vor der Probenahme bewirken keine signifikante Änderung der Aktivität (247).

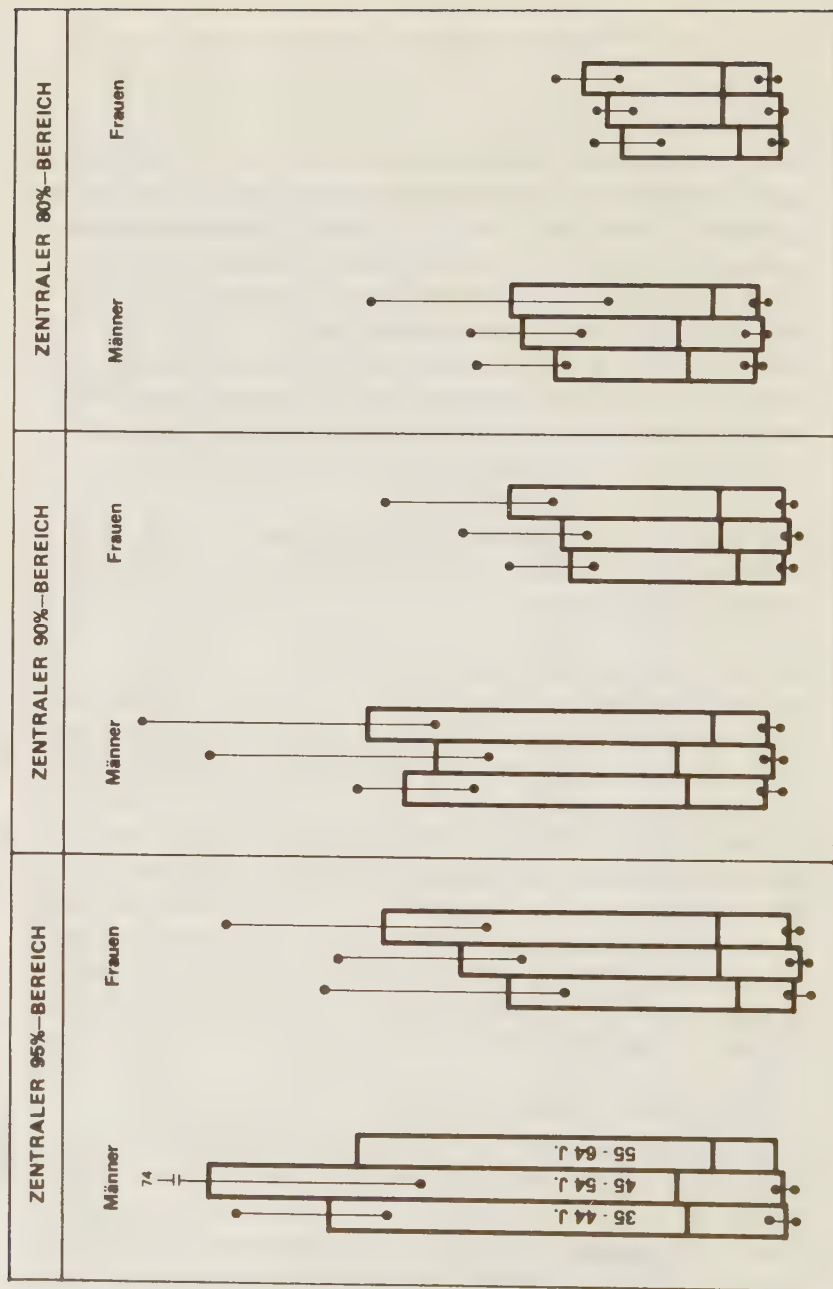
Die für die ALT gefundenen zentralen Bereiche, Konfidenzintervalle und Mediane sind in der Tabelle 10 zusammengefaßt dargestellt.

3.2.2. Altersunterschiede

Bei den MÄNNERN nimmt der Median in der Altersgruppe der 45-54 Jährigen zunächst gering zu und liegt dann in der Altersgruppe der 55-64 Jährigen deutlich niedriger (Abb. 4). Die oberen und die unteren Grenzen zeigen in den dargestellten Bereichen kein gleichartiges Verhalten. Während die Altersgruppe der 45-54 jährigen Männer das mit Abstand höchste 97,5. Perzentil aufweist, nehmen im 80% Bereich die oberen Grenzen und die zugehörigen Konfidenzintervalle mit höherem Alter zu. Ein signifikanter Unterschied ($p < 0.001$) findet sich nur im Vergleich mit den 55-64 jährigen Männern (Tab. 11).

Für "gesunde" Populationen werden von Siest (237), Thefeld (259), Weißhaar (273) und deren Mitarbeitern ein Anstieg der geometrischen Mittelwerte oder Mediane und der oberen Bereichsgrenzen bis zum 40. - 50. Lebensjahr angegeben, danach eine Abnahme. Während die gefundenen Veränderungen der Mediane den Literaturangaben weitgehend entsprechen, finden

Abb. 4 Zentrale Bereiche, Mediane und Konfidenzintervalle (CI) der ALANAT-AMINOTRANSFERASE



sich im 95% Bereich weit größere Aktivitätsunterschiede zwischen den oberen Bereichsgrenzen. Eine Abnahme der oberen Grenzen im höheren Alter ist trotz des niedrigeren Medians zudem auch im 80% Bereich nicht nachweisbar. Die gefundenen Aktivitätsänderungen können deshalb nicht durch altersbedingte Veränderungen erklärt werden und sind auf Probanden mit auffällig hohen Aktivitäten zu beziehen.

Der von Goldberg und Winfield (92) und Weißhaar und Mitarbeitern (273) angegebene signifikante Unterschied der Mittelwerte entspricht unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Altersklassen dem vorliegenden Ergebnis. Da im verwendeten U-Test auch die Gleichheit der Mittel- und Medianwerte geprüft wird (221), bestätigt diese Übereinstimmung die oben angeführte Aussage über die Mediane. Eine Veränderung dieser Werte durch Probanden mit auffällig hohen Enzymaktivitäten ist damit nicht anzunehmen.

Tab. 11

ALANAT-AMINOTRANSFERASE: Prüfung auf Altersunterschiede

	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.
35 - 44 J.		(0,50)	0,001
45 - 54 J.	0,01		0,001
55 - 64 J.	0,001	0,001	

MÄNNER
(p <)

FRAUEN (p <)

Bei den FRAUEN nimmt der Median zwischen den Altersgruppen der 35-44 Jährigen und der 45-54 Jährigen zu und bleibt danach praktisch unverändert (Abb. 4). Die oberen Grenzen zeigen in allen Bereichen mit höherem Alter einen Anstieg der Aktivität. Dabei ist die Zunahme zwischen der mittleren

und ältesten Altersgruppe am größten. Ein signifikanter Unterschied ($p < 0.01$) findet sich zwischen allen Altersgruppen und ist im Vergleich mit den 55-64 jährigen Frauen am deutlichsten (Tab. 11).

Thefeld und Mitarbeiter (259) und Weißhaar und Mitarbeiter (273) fanden für weitgehend normalgewichtige Frauen zwischen 41-50 Jahren niedrigere Mediane oder geometrische Mittelwerte als für benachbarte Altersgruppen. Goldberg und Winfield (92), Thomson (260) und Weißhaar und Mitarbeiter (273) geben signifikante Altersunterschiede für Frauen vergleichbaren Alters nicht an. Die gefundenen signifikanten Altersunterschiede können aber nicht allein durch krankheitsverdächtige Aktivitätserhöhungen erklärt werden. Der von Laudahn und Mitarbeitern (144) und von Siest und Mitarbeitern (237) berichtete geringe Anstieg der Mediane bis zum 60. Lebensjahr entspricht der vorliegenden Beobachtung weitgehend.

Die Angaben über altersbedingte Veränderungen der oberen Grenzen und besonders deren Ausmaß sind auch unter Berücksichtigung der bekannten Gewichtsabhängigkeit der ALT widersprüchlich (144, 237, 259). Eine Aussage über die praktisch wichtige Auswirkung der Altersabhängigkeit auf die oberen Bereichsgrenzen ist deshalb nicht möglich. Da zudem das Körpergewicht und die Geschlechtszugehörigkeit die ALT-Aktivität besonders bei den Männern stärker beeinflussen als das Lebensalter (92, 144, 237, 259, 273), wird eine altersbezogene Auswertung auch aus praktischen Gründen nicht vorgenommen (s. 3.2.5.).

Die unteren Bereichsgrenzen zeigen bei den Frauen und den Männern keine auffälligen Veränderungen. Die Konfidenzintervalle sind für alle Altersgruppen in allen Bereichen sehr klein.

3.2.3. Geschlechtsunterschiede

Die Männer weisen in allen untersuchten Teilpopulationen höhere Mediane und meist deutlich höhere obere Bereichsgrenzen auf als die Frauen (Abb. 4). Ein signifikanter Geschlechtsunterschied ($p < 0.001$) ist nur zwischen allen Frauen und allen Männern sowie zwischen der jüngsten und mittleren Altersgruppe nachweisbar (Tab. 12).

Tab. 12

ALANAT-AMINOTRANSFERASE: Prüfung auf Geschlechtsunterschiede

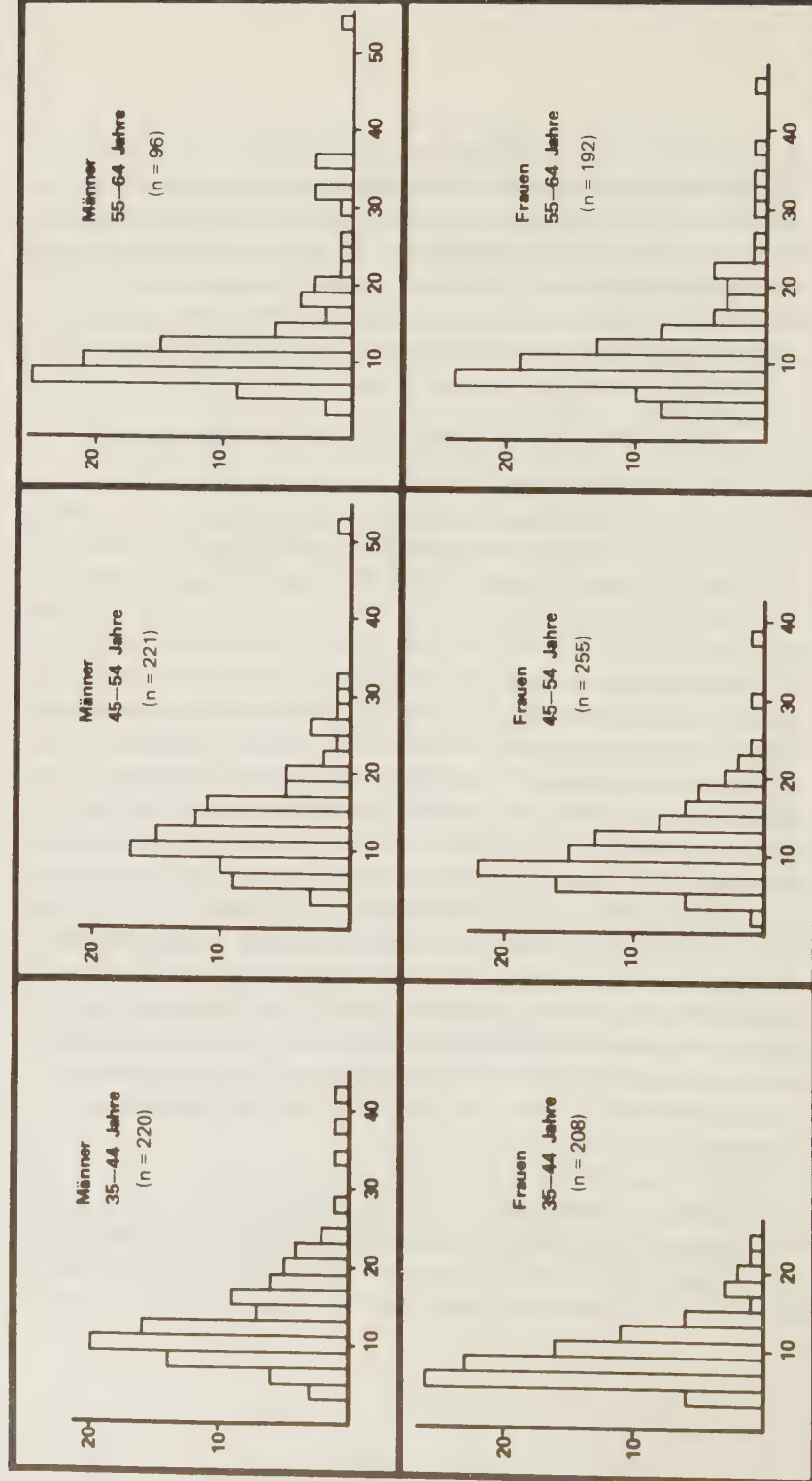
	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.	35 - 64 J.
(p <)	0,001	0,001	(0,40)	0,001

In der Literatur werden für die Männer übereinstimmend höhere Werte angegeben als für die Frauen und signifikante Geschlechtsunterschiede beschrieben (60, 92, 144, 237, 252, 273). Die vorliegenden Ergebnisse entsprechen diesen Angaben weitgehend. Nur im 95% Bereich weisen die 55-64 Jährigen fast gleiche obere Grenzen auf. Da auch für die 50 bis über 60 jährigen Frauen deutlich niedrigere Aktivitäten als für Männer vergleichbaren Alters mitgeteilt werden (144, 237, 259) und der Geschlechtsunterschied im 90% und 80% Bereich weit größer ist als im 95% Bereich (Abb. 4), kann auch aus diesem Grund das hohe 97,5. Perzentil der 55-64 jährigen Frauen nur durch Probanden mit auffällig hohen Aktivitäten erklärt werden. Wegen der ausgeprägten Geschlechtsabhängigkeit der ALT erfolgt die Auswertung geschlechtsgetrennt (s. 3.2.5.).

3.2.4. Verteilungsform

Die Häufigkeitsverteilungen der untersuchten Teilpopulationen sind rechts schief. Eine Gauss'sche Verteilung wird im Kolmogoroff-Smirnoff Test für die Gesamtpopulation und

Abb. 5 Häufigkeitsverteilungen der ALANAT-AMINOTRANSFERASE



Ordinate: Häufigkeit [%]

Abzisse: Aktivität [U/l]

die Teilpopulationen abgelehnt ($p < 0.01$; Tab. 41, Anhang). Dieses Ergebnis entspricht den Mitteilungen anderer Autoren, die eine Gauss'sche Verteilung für die von ihnen untersuchten Kollektive erst nach logarithmischer Transformation angeben (135, 144, 252, 259, 273, 286).

Die Histogramme verdeutlichen die beschriebenen Alters- und Geschlechtsunterschiede. Die Altersgruppen der 35-44 jährigen und der 45-54 jährigen Männer weisen, von extremen Werten abgesehen, eine breitere Variation der Enzymaktivitäten auf als die gleichaltrigen Gruppen der Frauen. Die für die 55-64 jährigen Frauen wenigstens gleich große Variation zeigt, daß in dieser Altersgruppe hohe Aktivitäten oft gefunden werden (s. 3.2.3.)

3.2.5. Auffällig erhöhte Aktivitäten

Für die ALT ist eine Gewichtsabhängigkeit der Aktivität bekannt, die mit dem Ausmaß der Übergewichtigkeit zunimmt und bei den Männern besonders stark ausgeprägt ist (s. 3.2.2.). In einigen Untersuchungen (92, 259) wird für die Frauen eine praktisch wichtige Gewichtsabhängigkeit nicht angegeben.

Übergewichtigkeit ist ein wesentlicher krankheitserzeugender oder krankheitsunterhaltender Faktor. Das zunehmende Durchschnittsgewicht in der Bevölkerung mit daraus folgender Verschiebung der "Normalbereiche" kann nicht als Norm angenommen werden. Als Bezugsgröße zur Beurteilung der vorliegenden Beobachtungen werden deshalb die für gesunde und d. h. hier eben auch "normalgewichtige" Personen (s. unten und Tab. 13) gefundenen Bereiche verwendet. Alle davon abweichenden Befunde sind als krankheitsverdächtig und kontrollbedürftig anzusehen.

Zur Bewertung der vorliegenden Beobachtungen werden die von Thefeld und Mitarbeitern (259) erarbeiteten, methodisch

vergleichbaren Referenzwerte verwendet. Für die Frauen gelten danach 5-18 U/l, für die Männer 6-22 U/l als Bezugsgrößen. In der Tabelle 13 sind Angaben über die 90% Bereiche in Abhängigkeit vom Körpergewicht wiedergegeben, die Abweichungen vom Idealgewicht beziehen sich dabei auf die von der Metropolitan Life Insurance Company veröffentlichten Untersuchungsergebnisse (172). Diese Tabelle zeigt, daß die von Thefeld und Mitarbeitern (259) gefundenen Grenzen weitgehend den Angaben von Weißhaar und Mitarbeitern (273) entsprechen. Die hier verwendeten Bezugsgrößen können somit als verläßlich gelten. Die im Vergleich mit der Gewichts- und Geschlechtsabhängigkeit nur geringe Altersabhängigkeit der ALT-Aktivität wird aus praktischen Gründen nicht berücksichtigt.

Tab. 13

Angaben über den 90%-Bereich der ALANAT-AMINOTRANS-
FERASE-Aktivität für „Gesunde“ (substratoptimierte Methode,
verteilungsfreie Berechnung).
Angaben in U/l

Autor	Männer	Frauen
THEFELD et. al. (259) ^a	7,6 - 28,5	5,2 - 18,1
^b	6,1 - 22,3	5,0 - 18,2
WEISSHAAR et. al. ^c	7 - 23	6 - 17
(273) ^d	8 - 30	7 - 18
LAUDAHN et. al. (144)	6,4 - 33,3	5,2 - 21,0
Angaben des Herstellers (26)	≤ 22	≤ 17

Abweichungen vom Idealgewicht: ^a > 20% ^b ≤ 20%

^c ± 5% ^d 16-20%

Die unter diesen Bedingungen gefundenen Ergebnisse sind in der Tabelle 14 zusammengefaßt. Wie bei der γ -GT wird auch hier eine Aufteilung in unterschiedlich stark erhöhte Bereiche vorgenommen. Insgesamt zeigen 11,2% [133] der

Untersuchten (10,4% der Frauen, 12,1% der Männer) erhöhte und damit kontrollbedürftige Enzymaktivitäten. Besonders krankheitsverdächtige Aktivitäten finden sich bei 4,9% [59] der Untersuchten, und zwar bei 3,8% der Frauen und 6,4% der Männer. Die Männer weisen damit sowohl häufiger als auch stärker erhöhte Aktivitäten auf als die Frauen. Bemerkenswert ist, daß die Anzahl der deutlich erhöhten und der stark erhöhten Aktivitäten gleich ist.

Tab. 14

Erhöhte ALANAT-AMINOTRANSFERASE-Aktivitäten.

Angaben relativ (absolut)

	MÄNNER	FRAUEN	FRAUEN UND MÄNNER
Gering erhöht*	5,8 (31)	6,6 (43)	6,2 (74)
Deutlich erhöht**	3,2 (17)	1,8 (12)	2,4 (29)
Stark erhöht***	3,2 (17)	2,0 (13)	2,5 (30)
Σ erhöht	12,1 (65)	10,4 (68)	11,2 (133)

	*	**	***
Männer	23-30 U/l	31-39 U/l	≥ 40 U/l
Frauen	19-25 U/l	26-34 U/l	≥ 35 U/l

Die altersbezogene Auswertung (Tab. 15) zeigt, daß die Häufigkeit erhöhter Aktivitäten in allen Altersgruppen der Männer praktisch gleich bleibt. Eine mit zunehmendem Alter insgesamt häufiger auftretende Aktivitätserhöhung ist somit nicht nachweisbar, die bis 45 jährigen Männer weisen stark erhöhte Aktivitäten öfter auf. Die höchsten Aktivitäten finden sich in der Altersgruppe der 45-54 jährigen Männer. Wegen der relativ kleinen Anzahl der 55-64 jährigen Männer (n = 96) kann aus diesen Beobachtungen eine allgemein gültige Schlußfolgerung nicht gezogen werden. Da sich für die in der Empfindlichkeit vergleichbare, sonst jedoch anderen Einflußgrößen unterliegende γ -GT gleichartige

Ergebnisse finden (s. 3.1.5.), erhält diese Beobachtung dadurch aber ein zusätzliches Gewicht. Sie zeigt, daß gerade jüngere Männer sozialmedizinisch auf hepatobiliäre Krankheiten hin sorgfältiger untersucht werden müssen.

Tab. 15

Erhöhte ALANAT-AMINOTRANSFERASE-Aktivitäten bei altersbezogener Auswertung.
Angaben relativ (absolut)

	MÄNNER			FRAUEN		
	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.
Gering erhöht*	5,9 (13)	6,8 (15)	3,1 (3)	5,8 (12)	5,9 (15)	8,3 (16)
Deutlich erhöht**	2,7 (6)	1,8 (4)	7,3 (7)	1,0 (2)	2,0 (5)	2,6 (5)
Stark erhöht***	3,2 (7)	3,6 (8)	2,1 (2)	1,9 (4)	1,6 (4)	2,6 (5)
Σ erhöht	11,8 (26)	12,2 (27)	12,5 (12)	8,7 (18)	9,4 (24)	13,5 (26)

* ** *** Erläuterungen siehe Tab.14

Bei den Frauen nimmt die Häufigkeit erhöhter Aktivitäten bis zum 54. Lebensjahr kaum zu. In der Altersgruppe der 55-64 jährigen Frauen dagegen werden erhöhte Werte weit häufiger beobachtet. In dieser Gruppe finden sich stark erhöhte Aktivitäten auch am häufigsten.

Die wenigen vergleichbaren Untersuchungen entsprechen den gefundenen Ergebnissen annähernd. Von Eggstein (58) werden für eine nur durch das Alter und die freiwillige Teilnahme selektierte Population (n = 2346) in 9,4% der Fälle (6,4% Frauen, 8,4% Männer) erhöhte ALT-Aktivitäten angegeben. Ähnliche Ergebnisse werden auch von Ehrke und Mitarbeitern (60) berichtet. Diese Untersuchung zeigt zudem, daß erhöht gefundene Aktivitäten sozialmedizinisch tatsächlich auch von Bedeutung sind. In einer Feldstudie zur Erfassung chronischer Leberkrankheiten fanden sie bei 21% [607] der untersuchten Personen einer nicht ausgewählten Population eine Aktivitätserhöhung der Alanataminotrans-

ferase und/oder der Leucinaminopeptidase, für die sich die gleiche diskriminierende Wertigkeit ergab. Bei der Nachuntersuchung, die eine perkutane Leberpunktion einschloß, wurde bei über der Hälfte dieser Personen eine Leberkrankheit festgestellt.

Tab. 16

Angaben über den 90%-Bereich der ALANAT-AMINOTRANSFERASE-Aktivität für nicht- oder nur teilweise* ausgewählte Populationen.

Angaben in U/l

Autor	Männer		Frauen	
	n			n
LAUDAHN et. al.*(144)	1075	6,4 - 33,3	5,2 - 21,0	965
THEFELD et. al. (259)	2384	6,8 - 33,8	5,2 - 23,4	1595
Eigene Beobachtung	537	6,9 - 33,1	5,7 - 23,2	655

* aktiv arbeitende Personen

Umgekehrt entsprechen die gefundenen Bereiche auch den Mitteilungen anderer Autoren. In der Tabelle 16 werden Angaben über die 90% Bereiche nicht ausgesuchter Populationen wiedergegeben. Danach sind die vorliegenden Beobachtungen mit den Angaben von Thefeld und Mitarbeitern (259) praktisch identisch. Die gefundenen Bereiche entsprechen außerdem weitgehend den von Laudahn und Mitarbeitern (144) für eine aktiv arbeitende Population berichteten Grenzen. Es ist deshalb anzunehmen, daß in dieser, als "gesund" bezeichneten, Population ein erheblicher Anteil von Personen mit bestehender Leberschädigung vertreten war. Darauf haben bereits Schmidt und Schmidt (231) hingewiesen. Vergleichbare altersbezogene Untersuchungen an einer unausgewählten Population sind nicht bekannt.

Eine Erklärung für die beschriebenen Besonderheiten kann aus den vorliegenden Beobachtungen nicht gegeben werden. Insbesondere können aus den bereits dargelegten Gründen

(s. 3.1.5.) die zwischen den Altersgruppen beobachteten Unterschiede nicht auf die Gewichtsabhängigkeit oder eine mögliche Hormonabhängigkeit der ALT-Aktivität bezogen werden. Eine weiterführende Diskussion, die die Ergebnisse auch der anderen untersuchten Merkmale berücksichtigt, wird zusammenfassend unter 4.4. geführt.

3.2.6. Zusammenfassung

Für die ALT findet sich eine ausgeprägte Geschlechtsabhängigkeit mit höheren Aktivitäten für die Männer. Eine Gauss'sche Verteilung wird für alle untersuchten Teilpopulationen abgelehnt. Insgesamt zeigen 11,2% [133] der untersuchten Personen kontrollbedürftig erhöhte Aktivitäten. Dabei weisen die Männer häufigere und stärkere Aktivitätserhöhungen auf als die Frauen. Bei den untersuchten Männern werden mit zunehmendem Alter häufiger auftretende Aktivitätserhöhungen nicht beobachtet. Für die Frauen findet sich dagegen eine deutliche Zunahme krankheitsverdächtig hoher Aktivitäten in der Gruppe der 55-64 Jährigen. Die Altersgruppen der 45-54 jährigen Männer und der 55-64 jährigen Frauen sind auch hier sozialmedizinisch besonders auffällig.

3.3. Aspartataminotransferase

3.3.1. Allgemeines

Die zur Messung der AST verwendete Methode ist ungenau, die Anzahl der Fehlbestimmungen außerordentlich hoch (s. 4.1.). Zur genaueren Messung der Aktivität wird allgemein die substratoptimierte Methode empfohlen (16, 144, 155, 207). Bei Temperaturen um 4° C aufbewahrt, wird in den ersten Tagen überwiegend eine nur geringe Abnahme der Aktivität angegeben (5, 16, 69, 113, 284). Lipämie und insbesondere Hämolyse bewirken eine Aktivitätserhöhung (36, 232).

Die AST ist ein in nahezu allen Geweben vorkommendes Enzym. Neben der Leber weisen die Herz- und Skelettmuskulatur hohe Enzymkonzentrationen auf (228). Die AST ist daher ein nur wenig leberspezifisches Merkmal. Die Angaben über die Sensivität der AST für hepatobiliäre Krankheiten sind sehr unterschiedlich, Aktivitätserhöhungen werden in 27 - 100% der untersuchten Fälle beobachtet (27, 42, 90, 122, 130, 139, 151, 168, 262). Neben primären hepatobiliären Krankheiten werden erhöhte Aktivitäten unter anderem auch bei Rechtsherzinsuffizienz (22, 27, 55, 158, 206) und während der Einnahme zahlreicher Medikamente (37, 39, 63, 190, 295) beobachtet. Aktivitätserhöhungen werden bei bioptisch gesicherter Leberverfettung in 20 - 80% der untersuchten Fälle (24, 52, 83, 127, 212) gefunden, bei chronischem Alkoholabusus in 9 - 77% der Fälle (27, 138, 145, 158, 210). Bei Gesunden bewirkt Alkohol dagegen keine Aktivitätsänderung (7, 14).

Körperliche Belastung führt zu einer nicht signifikanten Zunahme der Aktivität (85, 153, 231, 246). Nach Nahrungsaufnahme werden veränderte Aktivitäten nicht beschrieben (237, 246). Eine Änderung der Körperhaltung beeinflusst die gemessenen Werte nur gering (209, 247). Dagegen nimmt die Aktivität mit der Dauer der venösen Stauung vor der Probennahme deutlich zu (247). Ein circadianer Rhythmus der AST-Aktivität ist nicht bekannt (231, 237, 245, 260). Die beschriebenen Einflußgrößen liegen innerhalb der breiten biologischen Variation, für die ein Variationskoeffizient von etwa 25% mitgeteilt wird (45, 106, 287). Von Levin und Mitarbeitern (148) wird für einen "Normalbereich" bis 12 U/l die Langzeit-Variation für die Männer mit 7,8 U/l und für die Frauen mit 6,2 U/l angegeben. Trotz dieser großen Variation fanden sich bei in der Regel wöchentlichen Bestimmungen innerhalb von 8 Monaten nur vereinzelt Überschreitungen des angegebenen Bereiches.

Tab. 17

ASPARTAT-AMINOTRANSFERASE: Kenngrößen der Meßwertverteilungen

ASPARTAT-AMINO- TRANSFERASE [U/l]	M Ä N N E R				F R A U E N				F R A U E N U N D M Ä N N E R			
	35 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	35 - 64 Jahre	35 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	35 - 64 Jahre	35 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	35 - 64 Jahre
Anzahl	170	166	86	422	179	228	172	579	349	394	258	1001
Median	27	26	28	27	23	24	26	24	25	24	26	25
95%-Bereich	10 - 53	9 - 67	10 - 61	9 - 61	7 - 44	10 - 44	12 - 69	9 - 47	8 - 50	10 - 48	11 - 69	9 - 50
Konfidenz- intervall	u 8 - 10 o 49 - 61	5 - 11 45 - 116	**	7 - 10 53 - 78	4 - 8 36 - 50	8 - 11 42 - 49	9 - 13 47 - 110	8 - 10 44 - 58	6 - 9 48 - 60	6 - 11 44 - 67	9 - 12 61 - 123	8 - 10 49 - 61
90%-Bereich	10 - 48	12 - 44	12 - 58	11 - 48	9 - 36	13 - 39	13 - 46	11 - 39	10 - 45	12 - 42	13 - 49	11 - 44
Konfidenz- intervall	u 9 - 12 o 45 - 53	7 - 14 41 - 75	7 - 13 49 - 132	10 - 12 45 - 58	7 - 10 33 - 44	10 - 14 38 - 44	12 - 16 38 - 69	10 - 12 38 - 44	8 - 10 42 - 49	10 - 14 40 - 45	11 - 13 45 - 69	11 - 13 41 - 45
80%-Bereich	13 - 42	15 - 40	13 - 43	15 - 41	12 - 31	15 - 36	18 - 36	15 - 35	13 - 36	15 - 38	16 - 39	15 - 37
Konfidenz- intervall	u 11 - 17 o 37 - 47	13 - 17 37 - 42	11 - 18 39 - 61	13 - 16 39 - 44	10 - 14 30 - 33	14 - 16 34 - 38	16 - 19 34 - 38	14 - 16 33 - 36	11 - 14 35 - 40	14 - 15 36 - 39	13 - 18 36 - 43	* *

u: untere Grenzen o: obere Grenzen

* für $n > 900$ nicht berechenbar** zweiseitige Grenzen für $n < 120$ nicht berechenbar

Die biologische Variation hat demnach - ebenso wie die Mehrzahl der bekannten Einflußgrößen - für die Bewertung sozialmedizinischer Untersuchungen keine praktische Bedeutung.

Die gefundenen Mediane, zentralen Bereiche und Konfidenzintervalle sind in der Tabelle 17 zusammengefaßt dargestellt.

3.3.2. Altersunterschiede

Die MÄNNER zeigen keinen gleichmäßigen Altersgang (Abb. 6). Mit zunehmendem Alter nimmt der Median zunächst gering ab, dann stärker zu und liegt damit für die 55-64 Jährigen am höchsten. Die 45-54 jährigen Männer weisen trotz des niedrigeren Medians das höchste 97,5. Perzentil und im 90% Bereich ein noch bemerkenswert breites oberes Konfidenzintervall auf. Die 55-64 jährigen Männer dagegen haben das höchste 95. Perzentil und ein selbst im 80% Bereich auffällig breites oberes Konfidenzintervall. Ein signifikanter Altersunterschied ($p < 0.001$) findet sich nur im Vergleich mit der ältesten Altersgruppe (Tabelle 18).

Tab. 18

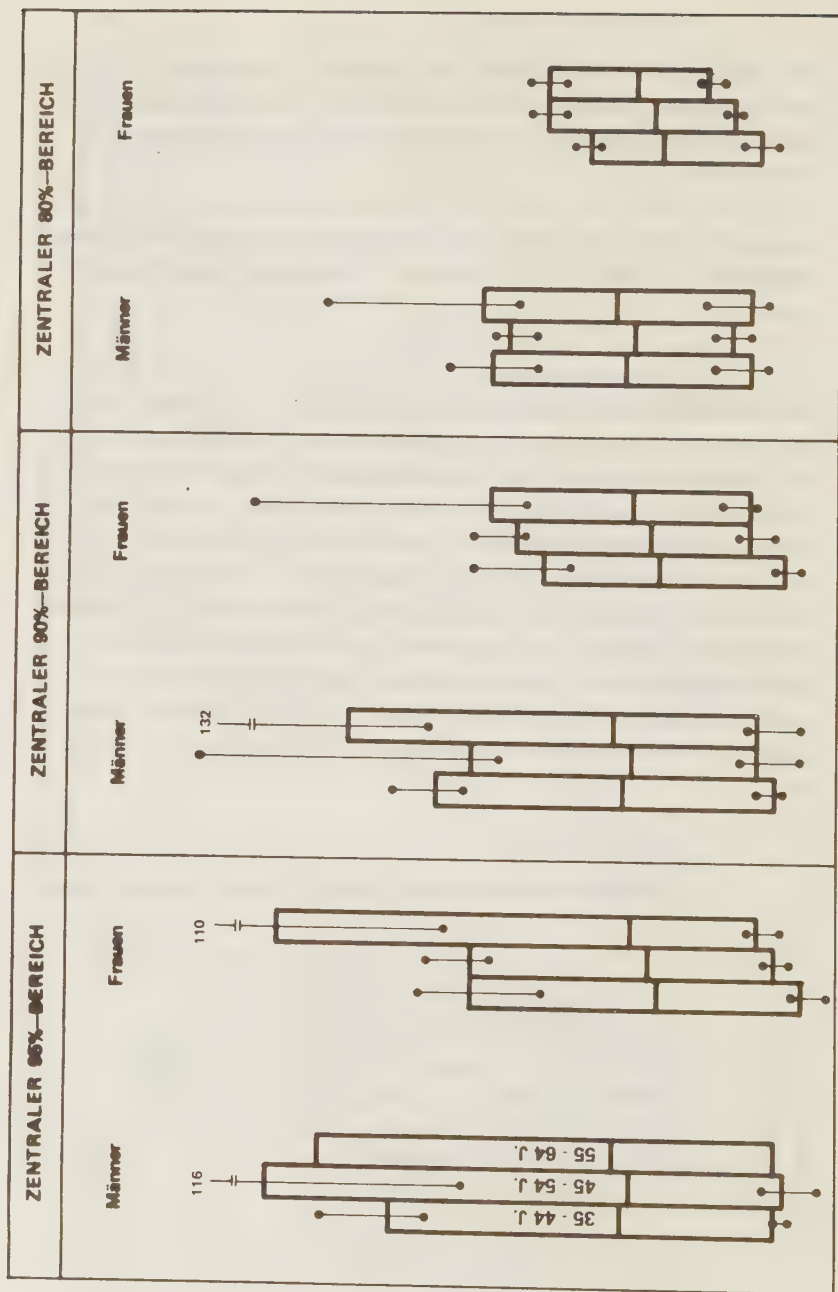
ASPARTAT-AMINOTRANSFERASE: Prüfung auf Altersunterschiede

	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.
35 - 44 J.		(0,30)	0,001
45 - 54 J.	0,01		0,001
55 - 64 J.	0,001	0,001	

MÄNNER
($p <$)

FRAUEN ($p <$)

Abb. 6 Zentrale Bereiche, Mediane und Konfidenzintervalle (CI) der ASPARTAT-AMINOTRANSFERASE



Für weitgehend gesunde Männer werden signifikante Altersunterschiede nicht berichtet (76, 92, 146, 199, 259, 273). Auch die vorliegenden Beobachtungen lassen eine eindeutige Altersabhängigkeit der Enzymaktivität nicht erkennen, insbesondere weisen die für die Bewertung wichtigen oberen Bereichsgrenzen im 80% Bereich nahezu gleiche Werte auf. Der zwischen den Altersgruppen gefundene signifikante Unterschied kann nicht sicher auf Probanden mit auffällig hohen Aktivitäten zurückgeführt werden.

Für die FRAUEN findet sich mit höherem Alter eine geringe Zunahme der Mediane (Abb. 6). Während die unteren Bereichsgrenzen eine gleichartige Veränderung zeigen, verhalten sich die oberen Grenzen unterschiedlich. Auffällig ist dabei besonders die Altersgruppe der 55-64 jährigen Frauen, die ein deutlich höher liegendes 97,5. Perzentil und ein im 90% Bereich bemerkenswert breites oberes Konfidenzintervall aufweist. Ein signifikanter Altersunterschied ($p < 0.01$) ist zwischen allen Altersgruppen nachweisbar (Tab. 18).

Für weitgehend gesunde Frauen wird überwiegend ein nur geringer Anstieg der Mittelwerte oder Mediane mit zunehmendem Alter berichtet; für die oberen Grenzwerte werden dagegen keine oder nur geringfügige Veränderungen angegeben (116, 144, 146, 199, 237, 259). Leonard (146) und Weißhaar und Mitarbeiter (273) fanden einen signifikanten Altersunterschied nur im Vergleich mit über 50 jährigen Frauen, Flynn (76) und Reed und Mitarbeiter (199) geben dagegen signifikante Altersunterschiede nicht an. Während die gefundene Zunahme der Mediane den zitierten Literaturangaben entspricht, kann das überraschend hohe 97,5. Perzentil der 55-64 jährigen Frauen nur durch Probanden mit auffällig hohen Enzymaktivitäten erklärt werden. Wegen der widersprüchlichen Angaben über die Bedeutung der Altersunterschiede ist eine vergleichende Beurteilung

der beobachteten Unterschiede nicht möglich. Aus den angeführten Gründen wird eine altersbezogene Auswertung für die Frauen und die Männer nicht vorgenommen.

3.3.3. Geschlechtsunterschiede

Die Männer weisen in allen Altersgruppen höhere Mediane auf als die Frauen (Abb. 6). In allen Bereichen liegen auch die oberen Grenzwerte für die Männer deutlich höher. Eine Ausnahme davon bildet im 95% Bereich nur die als auffällig beschriebene Altersgruppe der 55-64 jährigen Frauen. Ein signifikanter Unterschied ($p < 0.001$) findet sich zwischen allen Frauen und allen Männern, während die altersbezogene Auswertung einen signifikanten Unterschied nur zwischen den 35-44 Jährigen ergibt (Tab. 19).

Tab. 19

ASPARTAT-AMINOTRANSFERASE: Prüfung auf Geschlechtsunterschiede

	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.	35 - 64 J.
(p <)	0,001	(0,20)	(0,60)	0,001

In der Literatur werden übereinstimmend für die Männer höhere Mittelwerte, Mediane oder obere Bereichsgrenzen angegeben (48, 49, 76, 81, 116, 182, 237, 252, 259, 281). Goldberg und Winfield (92), Laudahn und Mitarbeiter (144) sowie Weißhaar und Mitarbeiter (273) fanden für die Männer signifikant höhere Mittelwerte. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen einen deutlichen Geschlechtsunterschied, der den angeführten Mitteilungen entspricht. Der bei der altersbezogenen Auswertung nur zwischen den 35-44 Jährigen gefundene signifikante Geschlechtsunterschied entspricht zudem den Angaben von Leonard (146), Reed und Mitarbeitern (199) sowie Tolls und Mitarbeitern (261), die signifikante Unterschiede nur für 30-39 Jährige oder 40-49 Jährige an-

geben. Die Bewertung der vorliegenden Beobachtungen erfolgt deshalb geschlechtsbezogen (s. 3.3.5.).

3.3.4. Verteilungsform

Die für die Teilpopulationen in der Abb. 7 dargestellten Häufigkeitsverteilungen sind rechts schief. Im Kolmogoroff-Smirnoff Test wird eine Gauss'sche Verteilung für die Männer und Frauen und für die Mehrzahl der untersuchten Teilpopulationen abgelehnt ($p < 0.05$; Tab. 41, Anhang). Die Ausnahme davon bilden die Altersgruppen der 35-44 jährigen Männer und der 45-54 jährigen Frauen.

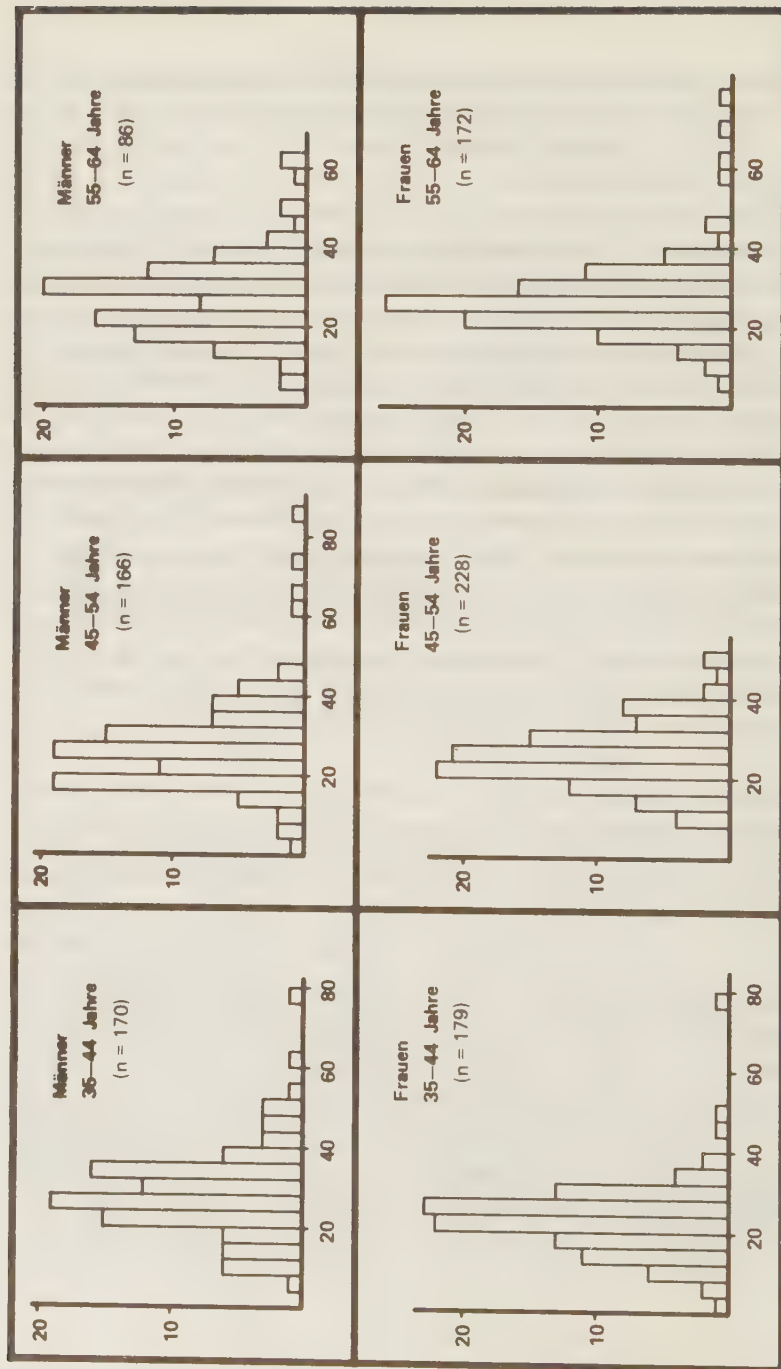
Für weitgehend gesunde und nicht selektierte Populationen werden Gauss'sche Verteilungen der AST-Aktivität nicht mitgeteilt und erst nach logarithmischer Transformation beschrieben (77, 144, 148, 259, 273, 281, 285, 292). Die vorliegenden Beobachtungen bestätigen somit die Ergebnisse anderer Autoren. Eine sichere Erklärung für das abweichende Verhalten der zwei Altersgruppen kann nicht gegeben werden (s. dazu 4.2.).

Die Histogramme veranschaulichen die bereits beschriebenen Geschlechtsunterschiede. Bemerkenswert ist auch hier die für die Männer in allen Altersgruppen gefundene größere Variation der Enzymaktivitäten.

3.3.5. Erhöhte Aktivitäten

Vergleichbare Referenzwerte, die als Bezugsgröße für die Bewertung der vorliegenden Beobachtungen angenommen werden können, sind nicht bekannt. Eine Aussage über die Anzahl erhöhter Aktivitäten kann deshalb nicht gemacht werden. Aus diesem Grund werden hier nur die beobachteten Häufigkeitsverteilungen der Enzymaktivitäten im oberen Bereich dargestellt, Aktivitätsänderungen im unteren Bereich haben keine praktische Bedeutung.

Abb. 7 Häufigkeitsverteilungen der ASPARTAT-AMINOTRANSFERASE



Ordinate: Häufigkeit [%]

Abzisse: Aktivität [U/l]

Für die Frauen und die Männer besteht eine bedeutende Altersabhängigkeit der AST-Aktivität nicht (s. 3.3.2.). Die unterschiedliche Besetzung in den gebildeten oberen Klassen ist daher von der jeweiligen Anzahl von Probanden mit auffällig hohen Aktivitäten abhängig. Der Vergleich zwischen den Altersgruppen eines Geschlechts zeigt somit, auch ohne absolute Bezugsgröße, welche der untersuchten Altersgruppen sozialmedizinisch auffällig ist.

Tab. 20

Häufigkeitsverteilung der ASPARTAT-AMINOTRANSFERASE-Aktivitäten im oberen Bereich.
Angaben relativ (absolut)

AST [U/l]	MÄNNER			FRAUEN		
	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.
36 - 40	7,1 (12)	7,8 (13)	7,0 (6)	2,2 (4)	5,7 (13)	4,7 (8)
41 - 45	4,1 (7)	5,4 (9)	4,7 (4)	0,6 (1)	2,2 (5)	1,2 (2)
46 - 50	3,5 (6)	—	2,3 (2)	1,7 (3)	2,2 (5)	1,2 (2)
51 - 55	1,8 (3)	—	—	—	—	—
56 - 60	0,6 (1)	—	1,2 (1)	—	—	0,6 (1)
≥ 61	1,2 (2)	3,6 (6)	4,7 (4)	0,6 (1)	—	3,5 (6)

Aus der Tab. 20 wird ersichtlich, daß sich hohe Aktivitäten in der Altersgruppe der 55-64 jährigen Männer am häufigsten finden. Hohe Werte werden auch für die 45-54 jährigen Männer bemerkenswert oft beobachtet. Bei den Frauen weist die Altersgruppe der 55-64 Jährigen hohe Aktivitäten mit Abstand am häufigsten auf. Diese Altersgruppen erscheinen somit als besonders auffällig.

Die Tab. 20 verdeutlicht zudem die Notwendigkeit einer geschlechtsbezogenen Auswertung (s. 3.3.3.). Wird für beide Geschlechter eine gemeinsame Bezugsgröße verwendet, dann weisen die Männer hohe Aktivitäten stets öfter auf. Die in einigen Untersuchungen für die Männer angegebene

größere Anzahl erhöhter Werte (81, 182, 281) ist wenigstens teilweise durch eine nicht geschlechtsgetrennte Auswertung zu erklären.

Über die Gewichtsabhängigkeit der AST-Aktivität liegen widersprüchliche Angaben vor (92, 144, 165, 237, 259, 273, 288). Aus den bereits dargestellten Gründen (s. 3.1.5.) könnte selbst eine gesicherte und praktisch auch bedeutende Gewichtsabhängigkeit die zwischen den Altersgruppen gefundenen Unterschiede nicht erklären. Ebenfalls widersprüchliche Angaben finden sich über Aktivitätsveränderungen während der Einnahme oraler Ovulationshemmer (11, 41, 70, 126, 223, 288). Es ist auch deshalb fraglich, ob die für die 55-64 jährigen Frauen beobachtete Auffälligkeit durch hormonell bedingte Aktivitätsänderungen in der Menopause erklärt werden kann. (s. 3.1.5.).

Die AST ist ein nur wenig leberspezifisches Merkmal. Die als auffällig beschriebenen Beobachtungen können daher nicht sicher nur auf hepatobiliäre Krankheiten bezogen werden. Da sich für andere untersuchte Merkmale, insbesondere die weitaus leberspezifischere γ -GT und die ALT, ähnliche Ergebnisse finden, kann aber für die AST eine zumindest überwiegende hepatobiliäre Ursache der Aktivitätsveränderungen angenommen werden. Eine weitergehende Diskussion der Ergebnisse wird unter 4.4. geführt.

3.3.6. Zusammenfassung

Eine Altersabhängigkeit der AST-Aktivität ist für die Frauen und die Männer nicht sicher nachweisbar. Dagegen besteht eine auch praktisch wichtige Geschlechtsabhängigkeit, die für die Bewertung der Befunde von Bedeutung ist. Für die Gesamtpopulation und die Mehrzahl der Teilpopulationen wird eine Gauss'sche Verteilung abgelehnt. Für die 45-54 jährigen Männer sowie die 55-64 jährigen Frauen und Männer finden sich hohe Aktivitäten überraschend oft.

Diese Altersgruppen sind somit sozialmedizinisch besonders auffällig.

3.4. Alkalische Phosphatase

3.4.1. Allgemeines

Die alkalischen Phosphatasen sind eine Gruppe von Enzymen, die die Hydrolyse von Phosphateestern katalysieren (128, 213). Ihre physiologische Funktion ist nicht endgültig geklärt, die Isoenzyme der AP haben möglicherweise eine Bedeutung für die Fett- und Calciumabsorption, die Kalzifizierung und den Knochenabbau, den transzellulären Transport und die Proteinsynthese (75, 128, 265). Die zur Messung der AP-Aktivität verwendete Methode ist präzise (s. Tab. 1). Bei 4°C aufbewahrt, nimmt die Aktivität in den ersten Tagen nicht oder nur gering zu (140, 132, 284). Die Messung wird durch eine nur mäßig ausgeprägte Hämolyse nicht beeinflusst (232).

Die Gesamtaktivität gesunder Personen wird im wesentlichen von den Leber-, Knochen- und Intestinal-Isoenzymen bestimmt. Während die Isoenzyme aus der Leber und den Knochen im Serum angenähert gleiche Aktivitäten aufweisen (128, 180, 243), beträgt die intestinale AP in Abhängigkeit von der verwendeten Methode, der Blutgruppe und der Nahrungsaufnahme (95, 205, 244, 264) etwa 10 - 20% der Gesamtaktivität (128, 180, 244). Praktisch sind nur Erhöhungen der Knochen- und Leberisoenzyme von Bedeutung, die intestinale AP ist fast nie erhöht (128). Bei Erwachsenen findet sich eine Erhöhung der ossären AP nur bei Knochenerkrankungen mit vermehrter osteoblastischer Tätigkeit (89, 128, 218, 265, 298).

Die Leber-AP kann bei allen Leberkrankheiten Aktivitätserhöhungen aufweisen, insbesondere bei Krankheiten der

Gallenwege. Die Ursache der Aktivitätszunahme bei hepatobiliären Krankheiten wird in einer gesteigerten Enzymsynthese der Leber (119, 142, 291) und einer Regurgitation der Gallenwegs-AP (74, 128, 265, 282) gesehen. Dieser pathophysiologische Mechanismus erklärt die fehlende Korrelation mit der γ -GT (s. 3.1.1.) und die nur geringe Korrelation mit dem Bilirubin (74, 139, 265).

Wegen der aus verschiedenen Geweben stammenden Isoenzyme ist die AP wenig leberspezifisch. In größeren Untersuchungen wird die Sensivität der AP für hepatobiliäre Krankheiten mit 57 - 81% angegeben (21, 61, 139, 157, 158, 168, 192, 224, 255, 279). Aktivitätserhöhungen werden auch bei sekundären Leberkrankheiten (20, 22, 55, 158, 168, 206, 235) und während der Einnahme zahlreicher Medikamente (39, 63, 190, 218, 295) beschrieben. Bei Leberverfettung finden sich Aktivitätserhöhungen in 4 - 11% der Fälle (24, 61, 83, 178, 212, 255). Erhöhte Aktivitäten werden außerdem bei chronischem Alkoholabusus mitgeteilt (121, 138, 145, 210).

Körperliche Belastung bewirkt einen nur geringen Anstieg der AP (85, 231, 246), haltungsbedingte Veränderungen sind praktisch ohne Bedeutung (209, 247). Die Dauer der venösen Stauung vor der Probennahme beeinflusst die Meßwerte nicht (247). Bei der verwendeten Methode ist eine Nahrungsaufnahme ebenfalls ohne Bedeutung (246). Ein circadianer oder jahreszeitlicher Rhythmus der AP-Aktivität besteht nicht (245, 288). Die intraindividuelle Variation überschreitet den klinischen Bereich nur ganz selten (148), die biologische Variation ist bei einem Variationskoeffizienten von 4,8% (287) ohne praktische Bedeutung.

Die gefundenen Mediane, die zentralen Bereiche und die Konfidenzintervalle werden in der Tabelle 21 wiedergegeben.

Tab. 21

ALKALISCHE PHOSPHATASE: Kenngrößen der Meßwertverteilungen

ALKALISCHE PHOSPHATASE [U/l]	MÄNNER				FRAUEN				FRAUEN UND MÄNNER			
	35 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	35 - 64 Jahre	35 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	35 - 64 Jahre	35 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	35 - 64 Jahre
Anzahl	243	249	120	612	219	286	203	708	462	535	323	1320
Median	53	54	55	54	41	49	63	50	47,5	51	60	52
95%-Bereich	32 - 90	29 - 95	27 - 90	31 - 93	23 - 74	30 - 82	40 - 112	26 - 94	25 - 84	30 - 95	36 - 98	28 - 93
u	28 - 34	26 - 32	25 - 37	27 - 32	20 - 25	21 - 30	32 - 42	25 - 28	23 - 28	26 - 31	31 - 38	25 - 29
o	86 - 101	90 - 113	84 - 98	90 - 98	67 - 84	82 - 107	95 - 199	88 - 100	80 - 90	88 - 110	94 - 156	92 - 98
90%-Bereich	36 - 81	33 - 89	36 - 84	35 - 87	26 - 66	31 - 79	42 - 94	30 - 84	28 - 76	31 - 82	39 - 91	31 - 84
u	32 - 37	29 - 33	27 - 39	32 - 37	23 - 28	30 - 33	40 - 44	29 - 31	26 - 30	31 - 33	36 - 40	31 - 32
o	78 - 90	83 - 95	77 - 94	81 - 90	64 - 74	77 - 82	90 - 112	81 - 87	74 - 81	79 - 89	89 - 97	81 - 88
80%-Bereich	39 - 75	37 - 76	39 - 75	39 - 75	29 - 59	34 - 73	47 - 86	33 - 75	32 - 68	35 - 75	42 - 84	35 - 75
u	38 - 40	35 - 40	37 - 41	38 - 40	28 - 31	33 - 35	44 - 52	32 - 34	31 - 33	34 - 37	41 - 44	*
o	69 - 77	73 - 81	73 - 84	73 - 77	54 - 64	68 - 77	82 - 86	73 - 77	67 - 71	71 - 77	81 - 87	*

u: untere Grenzen o: obere Grenzen

* für $n \geq 900$ nicht berechenbar

3.4.2. Altersunterschiede

Die MÄNNER weisen mit zunehmendem Alter einen geringen Anstieg der Mediane auf, die Bereichsgrenzen zeigen dagegen keine gleichartigen Veränderungen (Abb. 8). In allen Bereichen finden sich für die 45-54 jährigen Männer höhere obere Grenzwerte. In dieser Altersgruppe werden somit hohe Aktivitäten am häufigsten beobachtet. Ein signifikanter Unterschied ($p < 0.001$) ist nur im Vergleich mit den 55-64 Jährigen nachweisbar (Tab. 22).

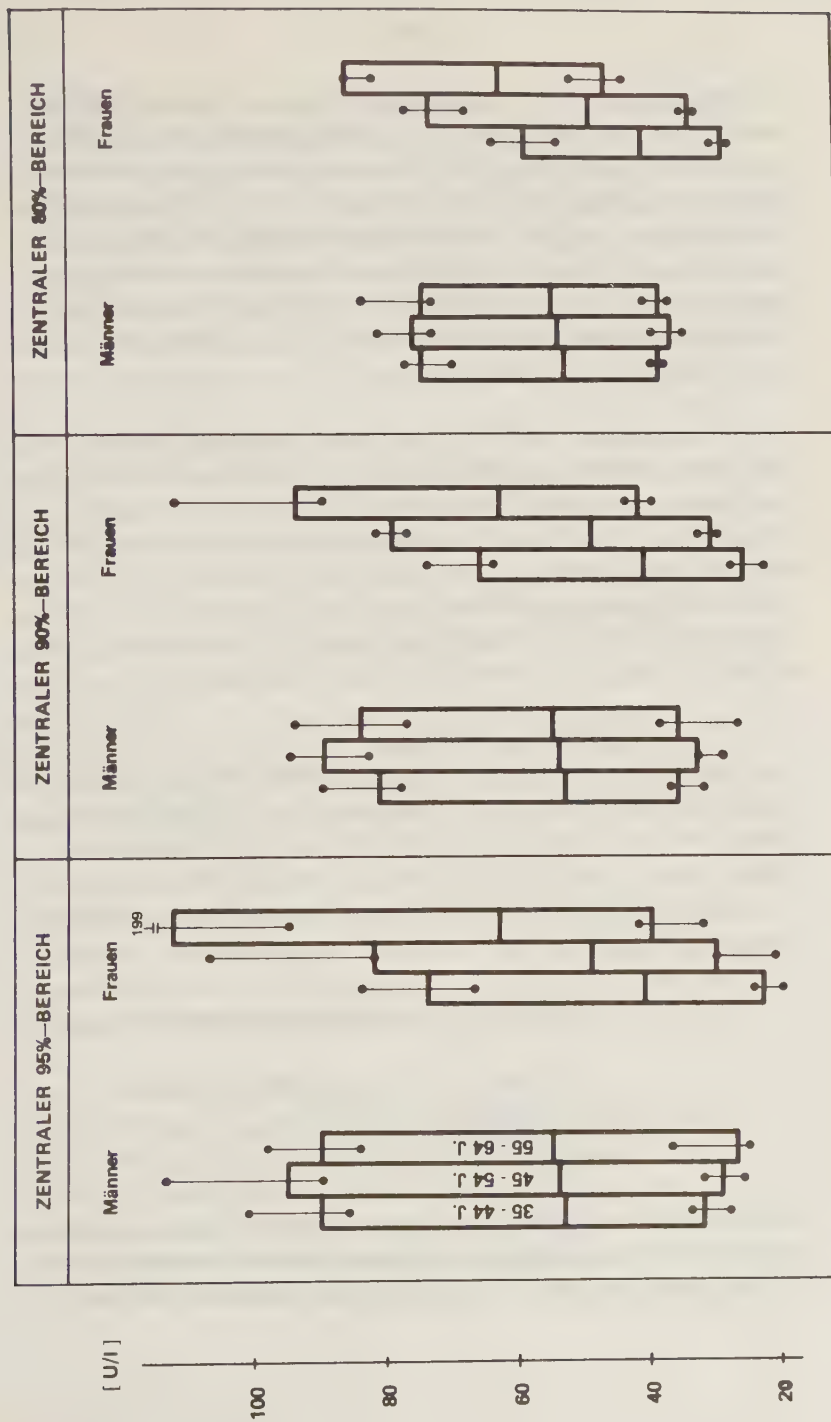
Tab. 22

ALKALISCHE PHOSPHATASE: Prüfung auf Altersunterschiede

	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.	
35 - 44 J.		(0,60)	0,001	MÄNNER ($p < $)
45 - 54 J.	0,001		0,001	
55 - 64 J.	0,001	0,001		
FRAUEN ($p < $)				

Fenuku und Foli (71) geben für alle Altersgruppen gleiche Mittelwerte an, Goldberg und Winfield (92), Keating und Mitarbeiter (132) und Leonard (146) fanden für weitgehend gesunde Männer keine signifikanten Altersunterschiede. Reed und Mitarbeiter (199) berichten eine signifikante Zunahme des 97,5. Perzentil nur im Vergleich mit den 50 jährigen Männern. Die gefundenen Mediane und die Grenzwerte des 80% Bereiches lassen einen sicheren und insbesondere einen praktisch wichtigen Altersunterschied nicht erkennen und entsprechen damit den angeführten Literaturangaben. Höhere obere Bereichsgrenzen für die 45-54 jährigen Männer werden in keiner der vorliegenden Untersuchungen mitgeteilt, diese Beobachtung ist somit durch Probanden mit auffällig hohen Enzymaktivitäten zu erklären (s. 3.4.5.).

Abb. 8 Zentrale Bereiche, Mediane und Konfidenzintervalle (CI) der ALKALISCHEN PHOSPHATASE



Die FRAUEN zeigen mit zunehmendem Alter einen deutlichen Anstieg der Mediane (Abb. 8). Entsprechende Aktivitätsänderungen weisen in allen Bereichen auch die unteren und die oberen Grenzwerte auf. Im Vergleich mit den jüngeren Altersgruppen ist der Anstieg des Medians und des 97,5. Perzentil bei den 55-64 Jährigen aber größer und das zugehörige obere Konfidenzintervall überraschend breit. Ein signifikanter Unterschied ($p < 0.001$) findet sich zwischen allen Altersgruppen (Tab. 22).

In der Literatur wird für die Frauen übereinstimmend eine auch signifikante Altersabhängigkeit der AP mit im Alter zunehmender Aktivität angegeben (48, 71, 92, 132, 146, 182, 199, 281). Die vorliegenden Ergebnisse zeigen für die Frauen ausgeprägte und auch praktisch wichtige Altersunterschiede und entsprechen somit den angeführten Literaturangaben. Für die Frauen ist damit, im Gegensatz zu den Männern, eine altersbezogene Auswertung notwendig.

3.4.3. Geschlechtsunterschiede

Bis zum 44. Lebensjahr weisen die Männer höhere Mediane und obere Bereichsgrenzen auf, während diese Größen für die 55-64 jährigen Frauen in allen dargestellten Bereichen höher liegen (Abb. 8). Eine signifikanter Geschlechtsunterschied ($p < 0.001$) findet sich zwischen allen Altersgruppen (Tab. 23).

Tab. 23

ALKALISCHE PHOSPHATASE: Prüfung auf Geschlechtsunterschiede

	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.	35 - 64 J.
($p < $)	0,001	0,001	0,001	0,001

Übereinstimmend werden für jüngere Männer höhere Aktivitäten als für Frauen vergleichbaren Alters angegeben (48, 71, 76, 92, 132, 199, 261, 281). Die gefundenen Ergeb-

nisse entsprechen diesen Mitteilungen. Im Gegensatz zu der hier gemachten Beobachtung wird ein signifikanter Geschlechtsunterschied ab dem 50. Lebensjahr aber nicht mehr mitgeteilt (71, 76, 92, 199). Der auch zwischen den 55-64 Jährigen gefundene signifikante Unterschied kann nicht erklärt werden. Die oben beschriebene überraschend starke Aktivitätszunahme in der Altersgruppe der 55-64 jährigen Frauen ist jedenfalls nicht auf eine physiologische, altersbedingte Aktivitätsänderung zu beziehen.

3.4.4. Verteilungsform

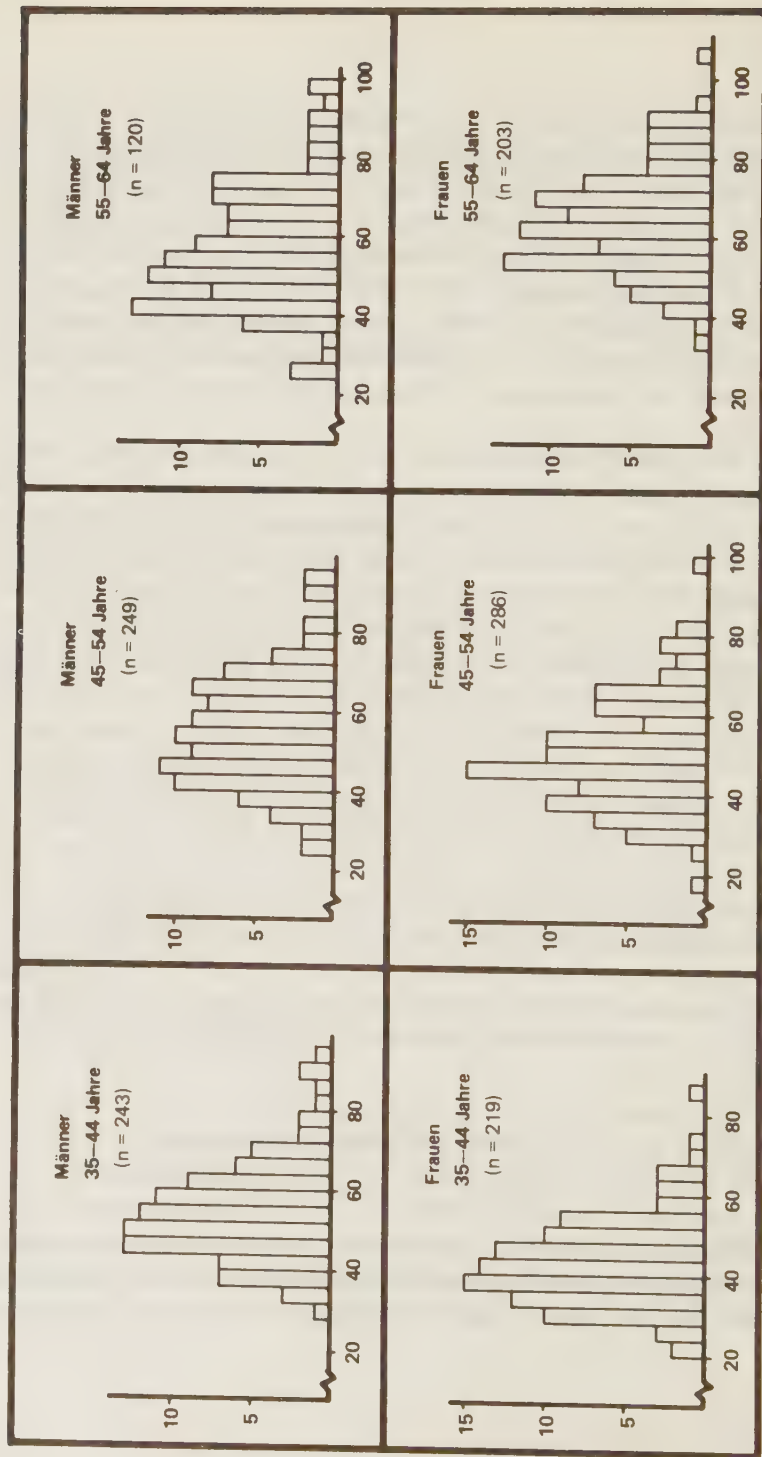
Die dargestellten Häufigkeitsverteilungen sind rechts schief (Abb. 9). Im Kolmogoroff-Smirnoff Test wird für die Frauen und die Männer eine Gauss'sche Verteilung abgelehnt ($p < 0.01$; Tab. 41, Anhang). Dieses Ergebnis entspricht zahlreichen Untersuchungen, in denen eine Gauss'sche Verteilung nicht oder erst nach logarithmischer Transformation angegeben wird (65, 77, 132, 148, 154, 198, 208, 255, 259, 286). Bei der altersbezogenen Auswertung wird eine Gauss'sche Verteilung für die jüngste Altersgruppe der Frauen und die Altergruppen der jüngsten und ältesten Männer nicht abgelehnt (s. dazu 4.2.).

Die Histogramme demonstrieren die beschriebenen geschlechts- und altersbedingten Aktivitätsveränderungen. Sie zeigen, daß die Frauen, die als auffällig beschriebene Altersgruppe der 55-64 Jährigen ausgenommen, eine kleinere Variation der Enzymaktivitäten aufweisen.

3.4.5. Erhöhte Aktivitäten

Für die AP sind annehmbare Referenzwerte nicht bekannt. Vom Hersteller werden 30-80 U/l als "Normalbereich" angegeben. Dieser Bereich kann als verlässliche Bezugsgröße insbesondere deshalb nicht angenommen werden, weil er weder den bestehenden Geschlechtsunterschied (s. 3.4.3.) noch die für die Frauen notwendige altersbezogene Bewertung

Abb. 9 Häufigkeitsverteilungen der ALKALISCHEN PHOSPHATASE



Ordinate: Häufigkeit [%]

Abzisse: Aktivität [U/l]

der AP-Aktivität berücksichtigt (s. 3.4.2.). Auf Grund der ausgeprägten Altersabhängigkeit können Aktivitäten, die für die 55-64 jährigen Frauen als unauffällig gelten, für die 35-44 jährigen Frauen schon krankheitsverdächtig erhöht sein. Wegen der fehlenden Bezugsgröße werden auch hier nur die Häufigkeitsverteilungen der gefundenen Aktivitäten für bestimmte Klassenbreiten angegeben. Da sich für die Männer in der Literatur, ebenso wie in der vorliegenden Untersuchung, keine altersbedingten Veränderungen der Aktivität finden, können die Besetzungen in den gebildeten Klassen direkt miteinander verglichen werden.

Tab. 24

Häufigkeitsverteilung der ALKALISCHEN PHOSPHATASE-Aktivitäten der Männer im oberen Bereich. Angaben relativ (absolut)

ALP [U/l]	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.
76 - 80	3,3 (8)	2,8 (7)	1,7 (2)
81 - 85	0,8 (2)	1,6 (4)	2,5 (3)
86 - 90	2,1 (5)	2,0 (5)	2,5 (3)
91 - 95	1,2 (3)	1,6 (4)	0,8 (1)
96 - 100	—	0,4 (1)	1,7 (2)
> 100	1,2 (3)	2,0 (5)	—

Aus der Tabelle 24 ist zu ersehen, daß die Altersgruppe der 45-54 jährigen Männer sowohl die häufigsten als auch die am stärksten erhöhten Aktivitäten aufweisen. Damit ist diese Altersgruppe sozialmedizinisch besonders auffällig. Bemerkenswert hohe Aktivitäten finden sich, ebenso wie bei der γ -GT und der ALT, in der Altersgruppe der 35-44 Jährigen häufiger als bei den 55-64 jährigen Männern.

Die Tabelle 25 verdeutlicht die für die Frauen bereits beschriebene ausgeprägte Altersabhängigkeit der AP. Für die 55-64 jährigen Frauen finden sich stark erhöhte Aktivitäten, die nicht auf einen physiologischen Altersgang

bezogen werden können, besonders oft. Aktivitäten über 100 U/l sind mit Sicherheit als krankheitsverdächtig und kontrollbedürftig anzusehen. Die Altersgruppe der 55-64 jährigen Frauen ist somit sozialmedizinisch ebenfalls auffällig.

Tab. 25

Häufigkeitsverteilung der ALKALISCHEN PHOSPHATASE-Aktivitäten der Frauen im oberen Bereich. Angaben relativ (absolut)

ALP [U/l]	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.
66 - 70	1,8 (4)	6,3 (18)	16,3 (33)
71 - 75	1,8 (4)	3,8 (11)	9,9 (20)
76 - 80	0,5 (1)	3,8 (11)	4,4 (9)
81 - 85	0,9 (2)	1,7 (5)	4,9 (10)
86 - 90	—	—	4,9 (10)
91 - 95	—	—	2,5 (5)
96 - 100	—	1,4 (4)	0,5 (1)
> 100	—	1,0 (3)	3,9 (8)

Während für die Männer eine Gewichtsabhängigkeit nicht besteht, wird für die Frauen eine signifikante Erhöhung der Aktivität bei Übergewichtigkeit mitgeteilt (92, 259, 288). Aus den bereits dargelegten Gründen (s. 3.1.5.) können weder die Gewichtsabhängigkeit noch eine mögliche hormonell bedingte Veränderung der Aktivität in der Menopause die vorliegenden Beobachtungen hinreichend erklären.

Wegen der Herkunft aus verschiedenen Geweben können auffällige Aktivitätsveränderungen nicht ausschließlich auf hepatobiliäre Krankheiten bezogen werden. Als mögliche Ursache einer beobachteten Auffälligkeit sind insbesondere Knochenkrankheiten zu berücksichtigen. Der physiologische Knochenabbau setzt etwa mit dem 45. Lebensjahr ein und erfolgt linear (67), ist bei den Frauen aber absolut und relativ stärker ausgeprägt als bei den Männern (225). Schon

aus diesem Grund können die auffälligen Altersdifferenzen nicht durch einen physiologisch bedingten Knochenabbau erklärt werden. Aktivitätserhöhungen der Knochen-AP und damit der Gesamtaktivität werden zudem nur für Krankheiten wie Knochenmetastasen, Hyperparathyreoidismus, multiple und pathologische Knochenfrakturen oder Morbus Paget berichtet (89, 158, 180, 289). Da solche Krankheiten in einer nicht selektierten Population nur außerordentlich selten zu erwarten sind, können die als auffällig beschriebenen Beobachtungen nicht auf Krankheiten des Skelettsystems bezogen werden.

In Untersuchungen an Gesunden und an nicht nach Erkrankungen ausgewählten Patienten mit einer erhöhten Gesamtaktivität haben Kaplan und Brensilver (129), O'Carroll und Mitarbeiter (180) und Sharland (234) im Vergleich mit der Knochen-AP eine sowohl häufigere als auch stärkere Zunahme des Leberisoenzyms im höheren Alter beobachtet. Es ist deshalb anzunehmen, daß die beschriebenen Unterschiede zumindest überwiegend durch eine Zunahme der Leber-AP verursacht werden. Dafür spricht insbesondere, daß gleichartige Beobachtungen auch für die leberspezifischere γ -GT (s. 3.1.5.) und die ALT (s. 3.2.5.) vorliegen. Eine weitergehende Diskussion, die auch mögliche Aktivitätserhöhungen bei Cholelithiasis berücksichtigt, wird unter 4.4. geführt.

3.4.6. Zusammenfassung

Im Gegensatz zu den Männern zeigen die Frauen einen ausgeprägten und auch praktisch wichtigen Altersunterschied mit einer im Alter zunehmenden Aktivität. Ein deutlicher Geschlechtsunterschied ist zwischen allen Altersgruppen nachweisbar. Die jüngere und mittlere Altersgruppe der Männer weisen dabei höhere Aktivitäten auf als die Frauen vergleichbaren Alters. Die für die 55-64 jährigen Frauen gefundenen höheren Aktivitäten sind zumindest teil-

weise durch Probanden dieser Altersgruppe mit krankheitsverdächtigen Befunden zu erklären. Eine Gauss'sche Verteilung der AP-Aktivität wird für die Frauen, für die Männer und für die Hälfte der untersuchten Teilpopulationen abgelehnt. Wegen fehlender Referenzwerte kann eine Aussage über die absolute Anzahl kontrollbedürftig hoher Aktivitäten nicht gemacht werden. Der Vergleich zwischen den Altersgruppen zeigt aber, daß die jüngeren Männer, vor allem die 45-54 Jährigen, und die 55-64 jährigen Frauen sozialmedizinisch auffällig sind.

3.5. Gesamtbilirubin

3.5.1. Allgemeines

Bilirubin entsteht zu etwa 85% (18, 160) beim Abbau der Erythrozyten im Knochenmark, der Leber und der Milz. Das wasserunlösliche, indirekte Bilirubin wird fast vollständig an Albumin gebunden, in dieser Form von den Leberzellen aufgenommen, durch Glucuronidierung in das direkte, wasserlösliche Bilirubin umgewandelt und durch einen wahrscheinlich aktiven Transportmechanismus in die Gallenwege ausgeschieden. Dieser Transportmechanismus scheint, von besonderen und seltenen Krankheiten - wie Icterus juvenilis intermittens Meulengracht - abgesehen, der wesentliche begrenzende Faktor der Bilirubinausscheidung in die Gallenwege zu sein (17, 99). Eine Zunahme der Serumkonzentration des Gesamtbilirubins ist demnach in erster Linie bei gesteigerter Hämolyse und besonders bei verminderter Ausscheidung als Folge hepatobiliärer Krankheiten zu erwarten. Bei ineffektiver Erythropoese kann zudem der nicht aus dem Erythrozytenabbau stammende Bilirubinanteil wesentlich vermehrt sein.

Bei Temperaturen zwischen 0°C und 4°C aufbewahrt, nimmt

die Serumkonzentration in den ersten zwei Tagen nur gering ab (36, 284). Die Meßwerte werden nur durch eine ausgeprägte Hämolyse oder Hyperbilirubinämie beeinflusst (37, 54, 188, 232), erhöhte Albuminkonzentrationen verändern die gemessenen Werte geringfügig (54).

Die Sensivität des Bilirubin wird für Leberkrankheiten mit 58% und für Krankheiten der Gallenwege mit 50% angegeben (168). Sie liegt für verschiedenartige hepatobiliäre Krankheiten zwischen 23 - 100% (44, 90, 100, 101, 130, 168, 236). Für sekundäre Leberkrankheiten, insbesondere für Rechtsherzinsuffizienz mit Stauungsleber (22, 55, 149, 168, 206, 235), für Leberverfettung (24, 83, 127, 168, 212, 257) sowie bei chronischem Alkoholabusus (121, 145, 210) werden meist nur geringgradige Erhöhungen der Bilirubinkonzentration berichtet. Auch nach regelmäßiger, mehrwöchiger Alkoholzufuhr wird für gesunde Probanden eine Konzentrationserhöhung nicht beschrieben (14). Veränderte Bilirubinkonzentrationen während der Einnahme zahlreicher Medikamente sind bekannt (37, 39, 63, 295). Über die Auswirkungen oraler Kontrazeptive auf das Gesamtbilirubin liegen widersprüchliche Angaben vor (126, 183, 266, 288).

Körperliche Belastung (85, 113, 246), Körperhaltung (247) und Übergewichtigkeit (288) beeinflussen die gemessenen Bilirubinwerte nicht oder nur geringfügig. Da Fasten bereits nach 5 - 10 Stunden zu einer Erhöhung des Bilirubins führt (6, 8, 99), ist der beschriebene circadiane Rhythmus möglicherweise Folge der fehlenden Nahrungsaufnahme in der Nacht (9).

In der Tabelle 26 sind die für das Gesamtbilirubin gefundenen Mediane, Bereichsgrenzen und Konfidenzintervalle zusammengefaßt dargestellt.

Tab. 26

GESAMT-BILIRUBIN: Kenngrößen der Meßwertverteilungen

GESAMT-BILIRUBIN [$\mu\text{mol/l}$]	MÄNNER				FRAUEN				FRAUEN UND MÄNNER			
	35 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	35 - 64 Jahre	35 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	35 - 64 Jahre	35 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	35 - 64 Jahre
Anzahl	242	247	122	611	218	285	203	706	460	532	325	1317
Median	7	7	7	7	6	6	6	6	7	6	6	6
95%-Bereich	3 - 19	2 - 18	3 - 17	2 - 19	2 - 16	3 - 13	1 - 13	2 - 15	3 - 18	2 - 17	2 - 15	2 - 17
Konfidenz- intervall	u 2 - 3 o 18 - 24	1 - 2 17 - 30	2 - 3 14 - 18	1 - 3 18 - 24	2 - 3 14 - 22	2 - 3 13 - 19	1 - 2 12 - 15	2 - 3 13 - 15	2 - 3 18 - 21	1 - 3 15 - 20	1 - 2 14 - 18	2 - 2 17 - 18
90%-Bereich	3 - 18	3 - 15	3 - 15	3 - 17	3 - 13	3 - 12	3 - 12	3 - 12	3 - 16	3 - 14	3 - 13	3 - 14
Konfidenz- intervall	u 3 - 3 o 16 - 19	2 - 3 14 - 18	3 - 4 11 - 15	3 - 3 15 - 18	2 - 3 11 - 16	3 - 3 12 - 13	1 - 3 11 - 13	3 - 3 12 - 13	3 - 3 14 - 18	3 - 3 13 - 15	2 - 3 12 - 15	3 - 3 14 - 15
80%-Bereich	4 - 14	3 - 13	4 - 12	3 - 14	3 - 11	3 - 10	3 - 10	3 - 11	3 - 13	3 - 12	3 - 11	3 - 12
Konfidenz- intervall	u 3 - 4 o 14 - 16	3 - 4 12 - 14	3 - 4 10 - 15	3 - 4 12 - 14	3 - 3 10 - 12	3 - 4 9 - 12	3 - 3 10 - 11	3 - 3 10 - 11	3 - 4 12 - 14	3 - 3 11 - 12	3 - 3 10 - 12	* * 10 - 12

u: untere Grenzen o: obere Grenzen

* für $n > 900$ nicht berechenbar

3.5.2. Altersunterschiede

Die MÄNNER weisen in allen Altersgruppen gleiche Mediane auf (Abb. 10). Die oberen Grenzwerte zeigen in den dargestellten Bereichen mit zunehmendem Alter eine abnehmende Tendenz. Für die 45-54 jährigen Männer findet sich im 95% Bereich ein bemerkenswert breites oberes Konfidenzintervall. Ein signifikanter Altersunterschied ($p < 0.001$) ist nur im Vergleich mit den 55-64 jährigen Männern nachweisbar (Tab. 27).

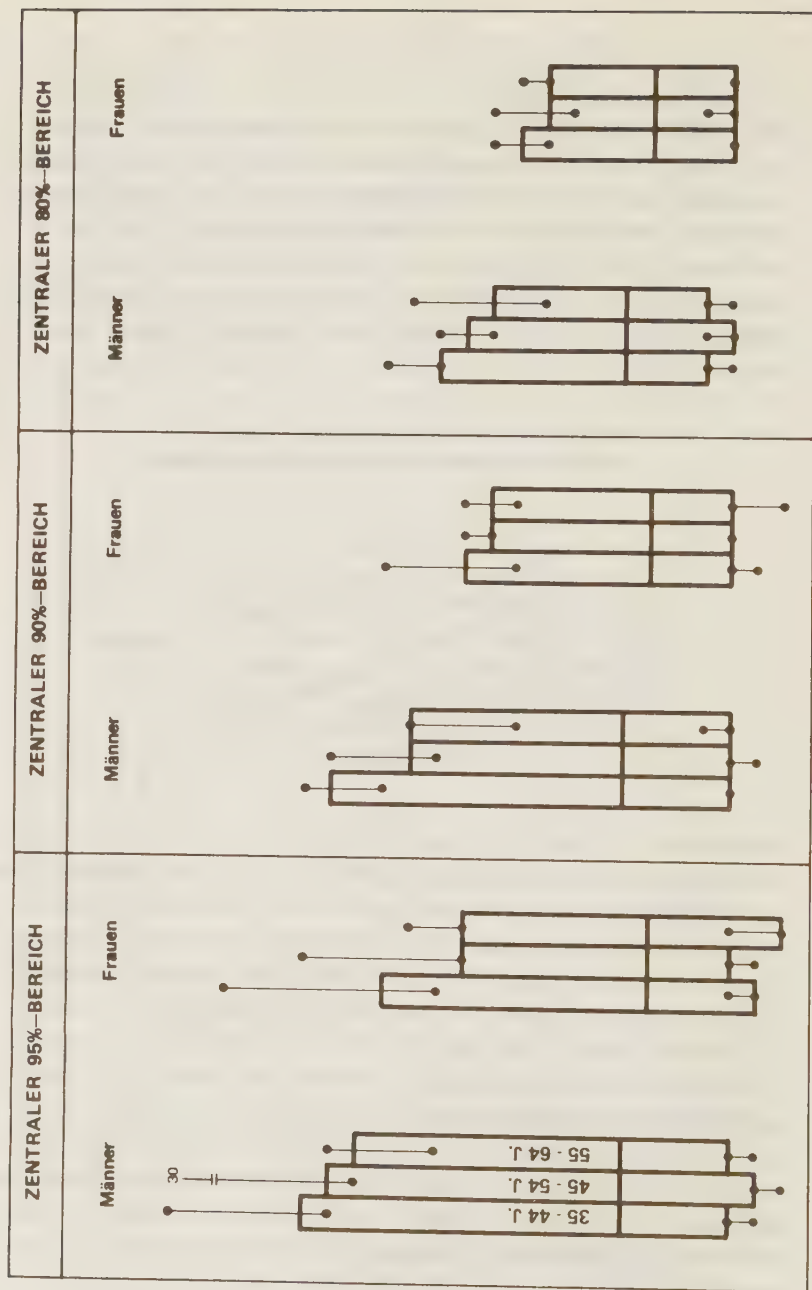
Tab. 27

GESAMT-BILIRUBIN: Prüfung auf Altersunterschiede

	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.	
35 - 44 J.		(0,20)	0,001	MÄNNER (p <)
45 - 54 J.	(0,20)		0,001	
55 - 64 J.	(0,40)	0,001		
FRAUEN (p <)				

Unabhängig von der Art der Selektion wird in der Literatur mehrheitlich ein Altersunterschied für die Männer nicht angegeben (34, 48, 146, 182, 261, 281). Reed und Mitarbeiter (199) berichten mit zunehmendem Alter für gesunde Probanden keine signifikante Abnahme der Konzentration, während Roberts (208) für gesunde Blutspender in höherem Alter signifikant niedrigere Werte mitteilt. Aus den vorliegenden Beobachtungen kann eine Erklärung für den gefundenen Altersunterschied nicht gegeben werden. Die im 80% Bereich nachweisbare Abnahme der oberen Grenzen mit zunehmendem Alter weist aber auf einen physiologischen Altersgang hin, insbesondere weil in diesem Bereich auch für eine unausgewählte Population Konzentrationserhöhungen nicht zu erwarten sind (s. 3.5.5.).

Abb. 10 Zentrale Bereiche, Mediane und Konfidenzintervalle (CI) des GESAMT-BILIRUBIN



Für die FRAUEN finden sich in allen Altersgruppen ebenfalls gleiche Mediane (Abb. 10). Die oberen Bereichsgrenzen zeigen in den dargestellten Bereichen mit zunehmendem Alter eine Tendenz zu niedrigeren Konzentrationen, die Abnahme ist dabei zwischen der jüngsten und der mittleren Altersgruppe am größten. Ein signifikanter Altersunterschied ($p < 0.001$) besteht nur zwischen den 45-54 jährigen und den 55-64 jährigen Frauen (Tab. 27).

Unabhängig von der Art der Selektion wird für die Frauen übereinstimmend ein Altersgang nicht angegeben (34, 48, 146, 182, 199, 208, 261, 281). Die vorliegenden Beobachtungen lassen eine eindeutige Altersabhängigkeit der Konzentration gleichfalls nicht erkennen und entsprechen damit den angeführten Mitteilungen. Der zwischen den 45-54 jährigen und den 55-64 jährigen Frauen beobachtete Unterschied kann nicht sicher erklärt werden.

Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Merkmalen finden sich für die Altersgruppen der 45-54 jährigen Männer und der 55-64 jährigen Frauen keine auffälligen Veränderungen der Bilirubinkonzentration. Dies ist darauf zurückzuführen, daß das Bilirubin ein weit weniger empfindliches Merkmal ist als die untersuchten Serumenzyme und Konzentrationserhöhungen auch für nicht selektierte Populationen nur selten zu erwarten sind.

3.5.3. Geschlechtsunterschiede

Die Männer weisen in allen Altersgruppe gering höhere Mediane auf als die Frauen (Abb. 10). Für die oberen Grenzen finden sich überall ausgeprägte Konzentrationsunterschiede, die unteren Grenzen sind dagegen nur wenig verschieden. Ein signifikanter Geschlechtsunterschied ($p < 0.05$) ist zwischen allen Altersgruppen nachweisbar (Tab. 28).

Tab. 28

GESAMT-BILIRUBIN: Prüfung auf Geschlechtsunterschiede

	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.	35 - 64 J.
(p <)	0,05	0,001	0,05	0,001

Für gesunde und nicht ausgewählte Populationen werden für die Männer mehrheitlich höhere Bilirubinkonzentrationen angegeben (48, 53, 81, 156, 182) und signifikante Geschlechtsunterschiede berichtet (34, 146, 199, 261). Dagegen fand Roberts (208) einen signifikanten Unterschied nicht. Bei altersbezogener Auswertung werden von Leonard (146) und Tolls und Mitarbeitern (261) signifikante Unterschiede zwischen allen untersuchten Altersgruppen mitgeteilt, während Reed und Mitarbeiter (199) einen signifikanten Unterschied nur zwischen den 30-39 Jährigen beschreiben.

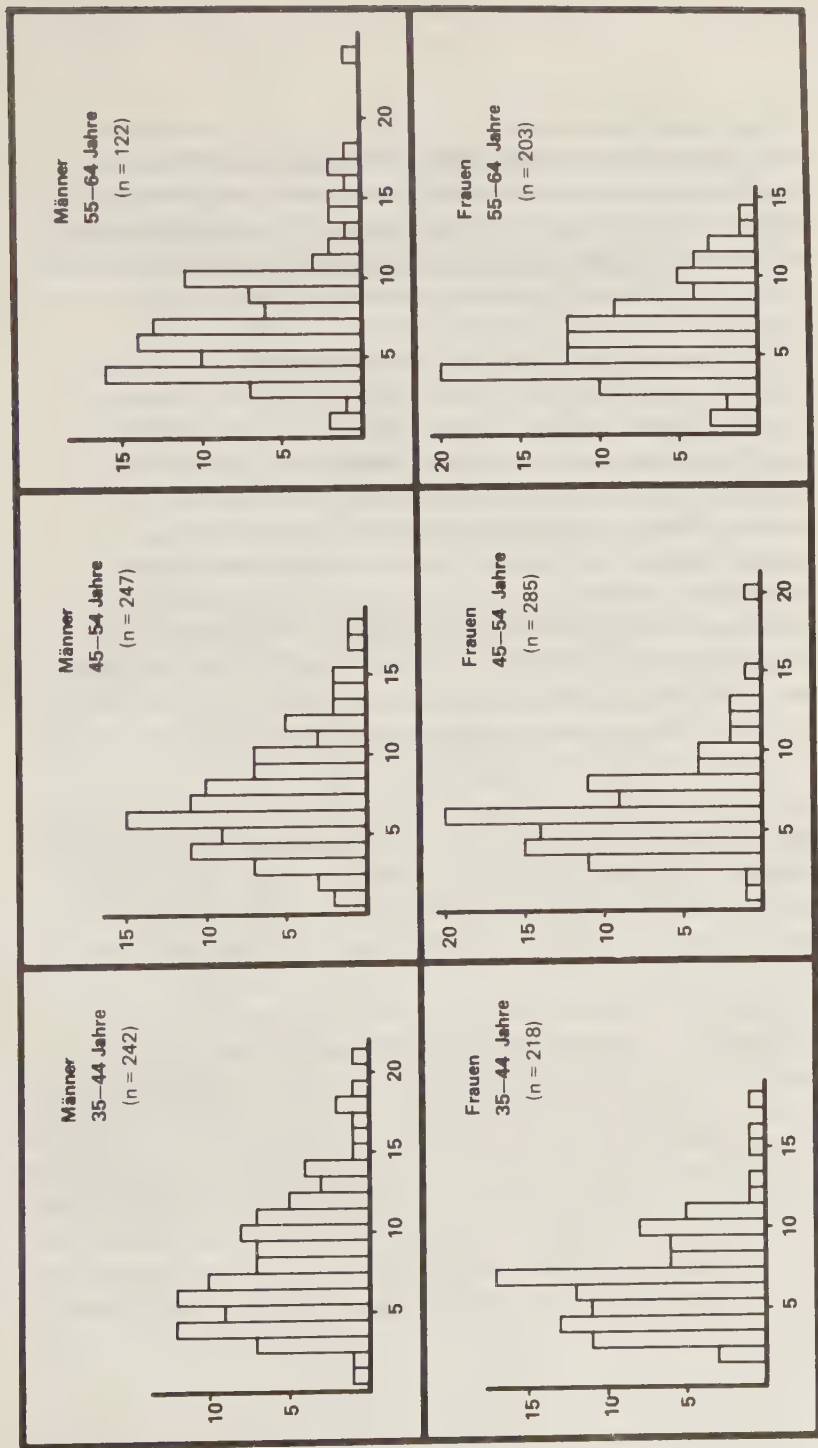
Die vorliegenden Ergebnisse zeigen einen Geschlechtsunterschied mit höheren oberen Bereichsgrenzen für die Männer und entsprechen damit der Mehrzahl der Literaturangaben. Dieser Unterschied wird beim Vergleich der für die Männer und Frauen gefundenen Bereiche besonders deutlich (Tab. 26). Die Bewertung der gefundenen Konzentrationen sollte daher geschlechtsgetrennt erfolgen.

3.5.4. Verteilungsform

Die in der Abbildung 11 für die untersuchten Teilpopulationen dargestellten Häufigkeitsverteilungen sind rechtsschief. Im Kolmogoroff-Smirnoff Test wird eine Gauss'sche Verteilung für alle Teilpopulationen abgelehnt ($p < 0.01$; Tab. 41, Anhang).

Den gefundenen Ergebnissen entsprechend, werden für gesunde und unausgewählte Populationen überwiegend schiefe

Abb. 11 Häufigkeitsverteilungen des GESAMT-BILIRUBIN



Ordinate: Häufigkeit [%]

Abseisse: Konzentration [$\mu\text{mol/l}$]

Verteilungen beschrieben (12, 53, 181, 271) und Gauss'sche Verteilungen nicht oder erst nach logarithmischer Transformation angegeben (154, 198, 208, 286, 292). Die Histogramme zeigen, dem beschriebenen Geschlechtsunterschied entsprechend, für alle Altersgruppen der Frauen eine deutlich kleinere Variation der Bilirubinkonzentrationen.

3.5.5. Auffällig erhöhte Konzentrationen

Für das Gesamtbilirubin sind annehmbare Referenzwerte nicht bekannt. Vom Hersteller werden 2 - 17 $\mu\text{mol/l}$ als "Normalbereich" angegeben. Wegen der notwendigen geschlechtsgetrennten Bewertung (s. 3.5.3.) kann dieser Bereich nicht als verlässliche Bezugsgröße angenommen werden. In einigen Untersuchungen werden für die Männer erhöhte Konzentrationen weit häufiger angegeben als für die Frauen (182, 259, 271, 281). Dieser Unterschied ist zumindest teilweise darauf zurückzuführen, daß in diesen Arbeiten für die Frauen und die Männer gleiche Bezugsgrößen verwendet wurden.

In den Tabellen 29 und 30 sind die Häufigkeitsverteilungen der Bilirubinkonzentrationen für die Männer und die Frauen im oberen Bereich dargestellt. Dabei ist zu beachten, daß bei gleichen Klassenbreiten der obere Bereich für die Frauen insgesamt niedriger angesetzt ist.

Während die unterschiedlichen Häufigkeitsverteilungen zwischen den Altersgruppen der Männer die beschriebene Abnahme der Konzentrationen im höheren Alter erkennen lassen, ist für die Frauen eine auffällige Veränderung nicht festzustellen. Bemerkenswert ist, daß hohe Konzentrationen für die Männer und die Frauen mit zunehmendem Alter nicht häufiger beobachtet werden.

Tab. 29

Häufigkeitsverteilung der GESAMT-BILIRUBIN-Konzentrationen der Männer im oberen Bereich. Angaben relativ (absolut)

BILI. [μmol/l]	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.
15	0,8 (2)	1,6 (4)	1,6 (2)
16	1,2 (3)	0,4 (1)	0,8 (1)
17	1,2 (3)	1,2 (3)	1,6 (2)
18	2,1 (5)	0,8 (2)	0,8 (1)
19	0,8 (2)	—	—
20	—	0,4 (1)	—
21	0,8 (2)	—	—
≥ 22	1,7 (4)	2,0 (5)	1,6 (2)

Tab. 30

Häufigkeitsverteilung der GESAMT-BILIRUBIN-Konzentrationen der Frauen im oberen Bereich. Angaben relativ (absolut)

BILI. [μmol/l]	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.
11	5,0 (11)	1,8 (5)	3,9 (8)
12	1,4 (3)	2,5 (7)	3,0 (6)
13	0,9 (2)	2,5 (7)	1,0 (2)
14	0,5 (1)	—	1,0 (2)
15	1,4 (3)	1,1 (3)	0,5 (1)
16	0,9 (2)	—	—
17	—	0,4 (1)	—
≥ 18	1,8 (4)	1,1 (3)	0,5 (1)

In der Literatur werden für unterschiedlich ausgewählte Populationen Bilirubinerhöhungen in 4 - 7% der Fälle angegeben (15, 80, 114, 248, 259, 271, 272). Bei den wegen einer Hyperbilirubinämie Nachuntersuchten fanden sich hepatobiliäre Krankheiten nur bei einem kleinen Teil dieser Probanden; bis über 50% der Nachuntersuchten zeigten nur einmalig oder gering erhöhte Bilirubinkonzentrationen ohne erkennbaren Krankheitswert (248,

271, 272). Unter Verwendung des von Young (294) angegebenen Umrechnungsfaktors in SI Einheiten, entsprechen die hier gefundenen Grenzen für die Gesamtpopulation, die Frauen und die Männer den von Reed und Mitarbeitern (199) bei gleicher Methode für ausgewählt gesunde Probanden berichteten zentralen 95% Bereichen. Bilirubinerhöhungen werden somit auch in einer unausgewählten Population nicht häufiger beobachtet als bei Gesunden. Dies erklärt die für gesunde und nicht selektierte Populationen überraschend gleichartigen Angaben über Alters- und Geschlechtsunterschiede. Die gefundenen 95% und 90% Bereiche können daher als ausreichend verlässliche Bezugsgrößen für eine Bewertung angenommen werden.

Da das Gesamtbilirubin ein nur wenig leberspezifisches Merkmal ist und erhöhte Bilirubinkonzentrationen auch in einer unausgesuchten Population nicht häufiger auftreten als bei gesunden Probanden, ist es als Suchtest für hepatobiliäre Krankheiten nicht geeignet.

3.5.6. Zusammenfassung

Die Frauen und die Männer zeigen mit höherem Alter eine Abnahme der oberen Bereiche. Zwischen allen untersuchten Altersgruppen findet sich ein ausgeprägter Geschlechtsunterschied mit höheren Werten für die Männer. Eine Gauss'sche Verteilung wird für alle Teilpopulationen abgelehnt. Krankheitsverdächtig hohe Bilirubinkonzentrationen werden mit zunehmendem Alter nicht häufiger beobachtet. Die für die untersuchte, nicht selektierte Population gefundenen Bereiche entsprechen den für ausgewählt Gesunde angegebenen Grenzen. Auch aus diesem Grunde ist das Gesamtbilirubin als Suchtest für hepatobiliäre Krankheiten ohne praktische Bedeutung.

3.6. Gesamteiweiß

3.6.1. Allgemeines

Die verwendete Methode der Eiweißbestimmung ist präzise (s. Tab. 1). Falsch erhöhte Konzentrationen werden bei Lipämie (37, 63), ausgeprägter Hyperbilirubinämie (37) und während der Einnahme einer Reihe von Medikamenten (107, 187, 295) gefunden. Bei 4°C aufbewahrt, bleibt die Serumkonzentration wenigstens 26 Tage lang unverändert (284).

Veränderungen der Serumkonzentrationen werden in nicht ausgesuchten Populationen nur selten beobachtet (58, 81) und finden sich selbst bei nicht selektierten Krankenhauspatienten in weniger als 5% der Fälle (15, 182). Für 913 diagnostisch gesicherte Leberkrankheiten berichten Fuchs und Immich (84) eine deutliche Verminderung des Gesamteiweiß nur bei knapp 1% der untersuchten Patienten. Geringgradig (um etwa 15%) verminderte Serumwerte werden dabei für verschiedene hepatobiliäre Krankheiten nur in 17 - 26% der Fälle angegeben. Weit häufiger als für Leberkrankheiten werden insbesondere ausgeprägte Eiweißvermindierungen für Nierenkrankheiten, seltener auch für Magen-Darmkrankheiten mitgeteilt (s. 3.7.1.). Erhöhungen des Gesamteiweiß sind selten und finden sich nur bei Dehydratation (relative Hyperproteinämie) und myeloproliferativen Krankheiten. Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Merkmalen sind für das Gesamteiweiß somit Veränderungen im oberen und besonders im unteren Bereich zu beachten.

Eine ausgeprägte Abhängigkeit der Serum-Eiweißkonzentration von der Körperhaltung (62, 68, 209, 247, 277) und von der Dauer der venösen Stauung vor der Probennahme (186, 247) ist bekannt. Die Änderung der Körperhaltung

und eine venöse Stauung über 3 Minuten hinaus können die gemessenen Werte bis jeweils um 15% beeinflussen. Die Tagesschwankung der Eiweißkonzentration beträgt bis zu 30% des Tagesmittels (242). Ebenso kann eine körperliche Belastung vor der Probennahme eine signifikante Änderung der Eiweißkonzentration bewirken (86, 113, 246). Allgemein werden die Schwankungen der Eiweißkonzentration durch Veränderungen des Plasmavolumens - Flüssigkeitsverschiebung in den oder aus dem intravasalen Raum - verursacht. Schon einzelne Einflußgrößen dieser Art, insbesondere aber ihre Summation (zufällige Variabilität), können die nur geringe biologische und analytische Variation (45, 106, 245, 283, 287) teilweise weit überschreiten und eine Hypo- oder Hyperproteinämie vortäuschen. Die von Eggstein (58) für eine nichtselektierte Population in 4,5% der Fälle [106] und die von Lelbach (145) für chronische Alkoholiker in 14% der Fälle [71] überraschend häufig beobachteten Hyperproteinämien sind wenigstens teilweise durch eine derartige Variabilität zu erklären. Andere Einflußgrößen wie Nahrungsaufnahme (246, 249) oder jahreszeitliche Schwankungen (79, 288) sind dagegen ohne praktische Bedeutung.

Wie bereits beschrieben, werden selbst für hepatobiliäre Krankheiten geringgradige Veränderungen der Serumwerte nur selten gefunden. Damit derartige Veränderungen sinnvoll interpretiert werden können, müssen hier auch Abweichungen, die auf eine zufällige Variabilität zurückgehen, ausgeschlossen werden. Bei Felduntersuchungen ist aber eine ausreichend genaue Unterscheidung zwischen Veränderungen, die durch eine zufällige Variabilität oder durch Krankheiten verursacht werden, kaum möglich. Geringgradige Veränderungen der Eiweißkonzentration können deshalb nicht sicher beurteilt werden. Aus diesen Gründen ist das Gesamteiweiß als Suchtest für hepatobiliäre Krankheiten nicht geeignet und nur für die Berechnung der absolu-

Tab. 31

GESAMT-EIWEISS: Kenngrößen der Meßwertverteilungen

GESAMT-EIWEISS [g/l]	M Ä N N E R				F R A U E N				F R A U E N U N D M Ä N N E R			
	35 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	35 - 64 Jahre	35 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	35 - 64 Jahre	35 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	35 - 64 Jahre
Anzahl	241	249	119	609	210	274	198	682	451	523	317	1291
Median	76	75	74	75	74	74	75	75	75	75	75	75
95%-Bereich	70 - 83	68 - 82	68 - 81	69 - 82	69 - 81	68 - 81	69 - 82	69 - 81	69 - 82	69 - 82	69 - 82	69 - 82
Konfidenz- intervall	u o	69 - 70 82 - 84	67 - 69 80 - 82	68 - 69 81 - 83	68 - 69 80 - 82	66 - 69 81 - 82	69 - 70 81 - 86	68 - 69 81 - 82	69 - 69 81 - 83	66 - 69 81 - 83	68 - 69 81 - 83	68 - 69 81 - 82
90%-Bereich	71 - 81	70 - 81	68 - 80	70 - 81	69 - 80	69 - 80	70 - 81	70 - 80	70 - 81	70 - 80	69 - 80	70 - 81
Konfidenz- intervall	u o	70 - 71 81 - 83	68 - 70 79 - 81	69 - 70 80 - 81	69 - 70 79 - 81	68 - 70 79 - 81	69 - 70 80 - 82	69 - 70 80 - 81	69 - 71 80 - 81	69 - 70 80 - 81	69 - 70 80 - 82	69 - 70 80 - 81
80%-Bereich	72 - 80	71 - 79	70 - 79	71 - 80	71 - 79	71 - 79	71 - 79	71 - 79	71 - 80	71 - 79	70 - 79	71 - 79
Konfidenz- intervall	u o	71 - 72 80 - 81	70 - 72 79 - 80	71 - 72 79 - 80	70 - 71 78 - 80	70 - 71 78 - 79	70 - 71 79 - 80	70 - 71 79 - 80	71 - 72 79 - 80	70 - 71 79 - 79	70 - 71 79 - 80	* *

u: untere Grenzen o: obere Grenzen

* für $n \geq 900$ nicht berechenbar

ten Konzentrationen der einzelnen Eiweißfraktionen der Elektrophorese von Bedeutung. Eine ausführliche Diskussion der vorliegenden Beobachtungen erfolgt deshalb nicht.

Die für das Gesamteiweiß gefundenen Mediane, Bereichsgrenzen und Konfidenzintervalle sind in der Tabelle 31 zusammengefaßt dargestellt.

3.6.2. Altersunterschiede

Die MÄNNER weisen mit zunehmendem Alter eine gleichmäßige Abnahme der Mediane auf (Abb. 12). Gleichartige Veränderungen zeigen in allen Bereichen auch die oberen und unteren Grenzen. Eine Ausnahme davon bildet die Altersgruppe der 45-54 jährigen Männer, für die sich ein relativ niedriges 2,5.Perzentil und ein auch im 90% Bereich vergleichsweise breites unteres Konfidenzintervall findet. Ein signifikanter Altersunterschied ($p < 0,01$) ist zwischen allen Altersgruppen nachweisbar (Tab. 32).

Tab. 32

GESAMT-EIWEISS: Prüfung auf Altersunterschiede

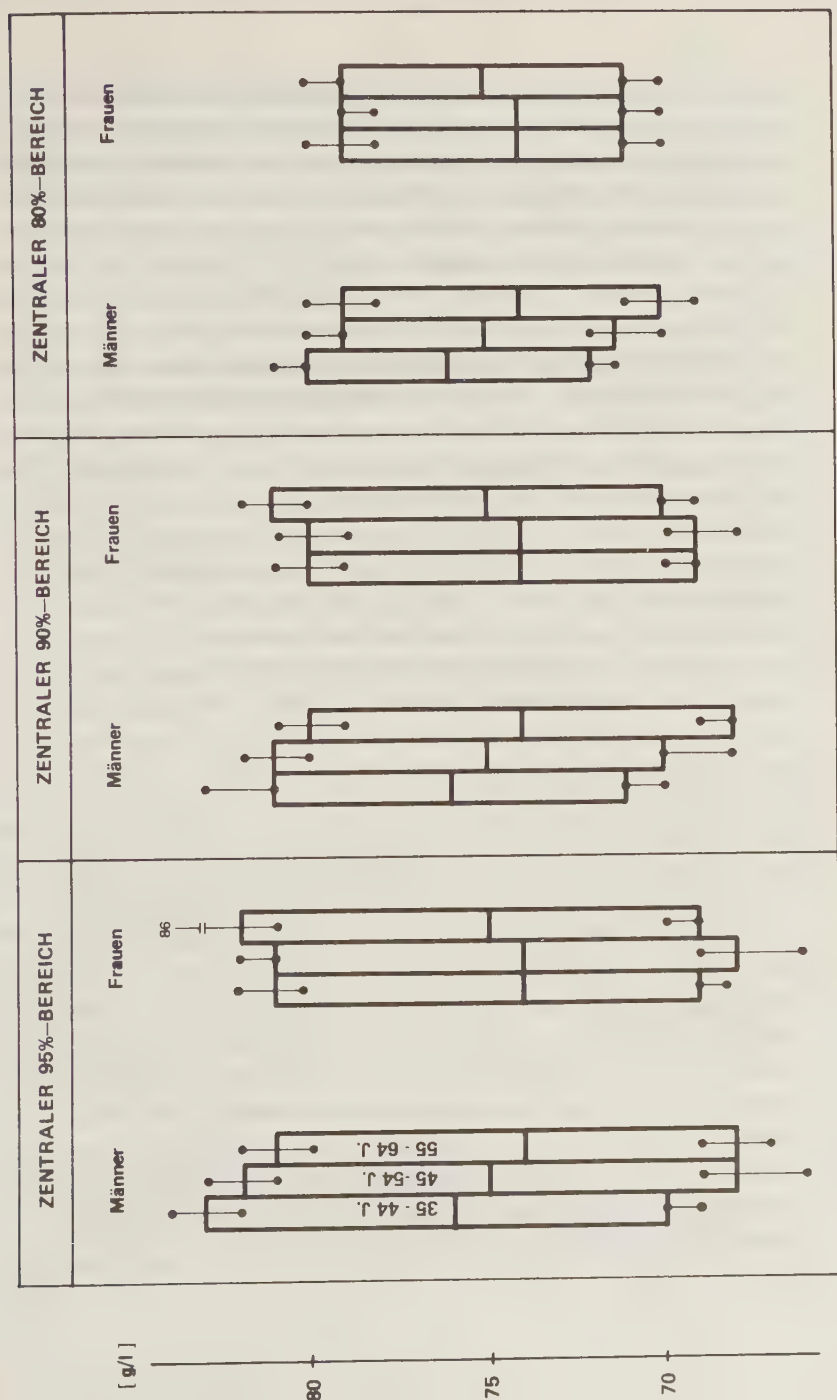
	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.
35 - 44 J.		0,01	0,001
45 - 54 J.	(0,50)		0,001
55 - 64 J.	0,05	0,001	

MÄNNER
($p <$)

FRAUEN ($p <$)

In zahlreichen Untersuchungen wird für gesunde und nicht ausgewählte Populationen eine Abnahme der Mittelwerte oder der Bereichsgrenzen mit zunehmendem Alter mitgeteilt (49, 76, 156, 182, 275). Eine signifikante Abnahme der Konzentration im höheren Alter wird von Keating und Mitarbeitern (132), Leonard (146) und Roberts (208) ange-

Abb. 12 Zentrale Bereiche, Mediane und Konfidenzintervalle (●) des GESAMT-EIWEISS



geben. Andere Autoren berichten dagegen einen Altersunterschied nicht (29, 48, 53, 199). Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen den beschriebenen Altersgang. Die Veränderungen der Mediane und der oberen und unteren Grenzen im 80% Bereich können nicht auf Probanden mit auffälligen Werten zurückgeführt werden.

Die FRAUEN zeigen mit zunehmendem Alter keine gleichartige Veränderung der Eiweißkonzentrationen (Abb. 12). Die 35-44 jährigen und 45-54 jährigen Frauen haben gleiche Mediane und in allen Bereichen gleiche obere Grenzen. Bemerkenswerterweise findet sich aber für die 45-54 jährigen Frauen ein niedrigeres 2,5. Perzentil mit breitem zugehörigen Konfidenzintervall. Zwischen diesen Altersgruppen ist ein signifikanter Unterschied nicht nachweisbar. Die 55-64 jährigen Frauen weisen dagegen einen höherliegenden Median und ein höheres 97,5. und 95. Perzentil auf; im 95% Bereich ist das zugehörige obere Konfidenzintervall auffällig breit. Ein signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) findet sich nur im Vergleich mit dieser Altersgruppe (Tab. 32).

Die Literaturangaben über altersbedingte Veränderungen der Frauen sind widersprüchlich. Keating und Mitarbeiter (132) und Roberts (208) geben für gesunde Frauen eine signifikante Abnahme der Konzentration an; Cunnik und Mitarbeiter (48), Leonard (146) sowie Reed und Mitarbeiter (199) und Werner und Mitarbeiter (275) berichten praktisch keine Veränderung der Konzentration. Dagegen beschreibt Flynn (76) für Frauen in der Menopause höhere Eiweißkonzentrationen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen zwar einen Anstieg des Medians in der Altersgruppe der 55-64 jährigen Frauen, die oberen und unteren Grenzen, insbesondere des 80% Bereichs, lassen aber einen bedeutenden Konzentrationsunterschied nicht erkennen.

3.6.3. Geschlechtsunterschiede

Die 35-44 jährigen und die 45-54 jährigen Männer weisen höhere Mediane und im 90% Bereich auch höhere obere und untere Grenzen auf als die gleichaltrigen Frauen (Abb. 12). Im 95% Bereich wird diese Beobachtung durch das auffällig niedrige 2,5. Perzentil der 45-54 jährigen Männer überlagert. Für die 55-64 jährigen Frauen finden sich dagegen ein höherer Median und deutlich höhere untere und/oder obere Bereichsgrenzen. Ein signifikanter Geschlechtsunterschied ($p < 0,05$) besteht zwischen allen Männern und allen Frauen sowie zwischen den 55-64 Jährigen (Tab. 33).

Tab. 33

GESAMT-EIWEISS: Prüfung auf Geschlechtsunterschiede

	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.	35 - 64 J.
($p < $)	(0,40)	(0,06)	0,05	0,01

Für die Männer werden allgemein gering höhere Mittelwerte, Mediane und obere oder untere Bereichsgrenzen angegeben als für die Frauen (76, 84, 132, 182, 199, 208, 275). Bei altersbezogener Bewertung werden für Frauen etwa ab dem 50. Lebensjahr höhere Konzentrationen berichtet (49, 76, 199). Während aber Reed und Mitarbeiter (199) einen altersbezogenen signifikanten Unterschied nicht angeben, werden von Leonard (146) für über 30jährige Frauen signifikant höhere Konzentrationen als für gleichaltrige Männer mitgeteilt.

Wegen der beschriebenen altersabhängigen Abnahme der Eiweißkonzentration bei den Männern und der zunächst gleichbleibenden, dann aber ansteigenden Konzentration bei den Frauen, finden sich auch in dieser Untersuchung

für die 55-64 jährigen Frauen höhere Werte. Die Auswertung der Beobachtungen sollte deshalb sowohl alters- wie auch geschlechtsbezogen erfolgen.

3.6.4. Verteilungsform

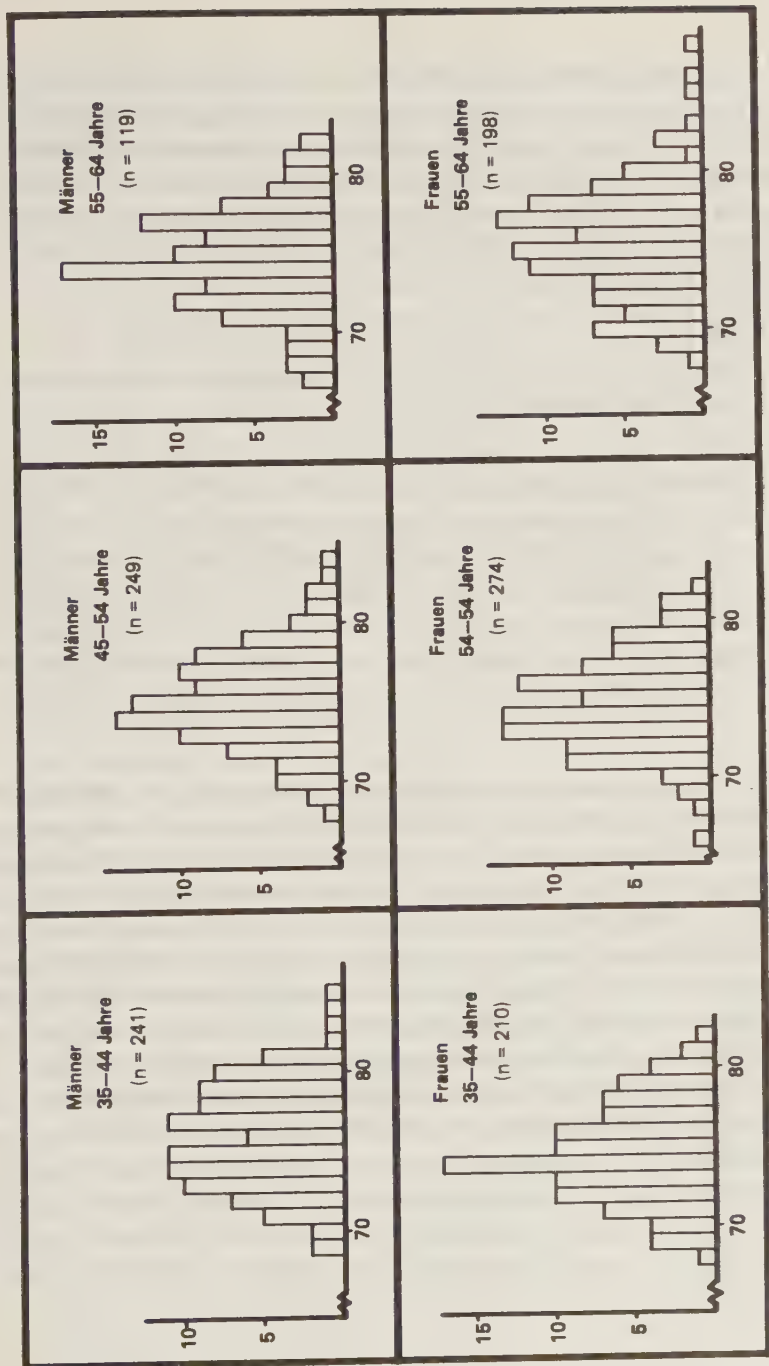
Aus den in der Abbildung 13 dargestellten Häufigkeitsverteilungen läßt sich eine sichere Aussage über die Verteilungsform nicht ableiten. Im Kolmogoroff-Smirnoff Test wird eine Gauss'sche Verteilung für die Gesamtpopulation, die Frauen und die Männer abgelehnt, nicht aber für alle untersuchten Teilpopulationen (Tab. 41, Anhang).

Auf Grund der weitgehend "symmetrischen" Verteilung werden in der Literatur für das Gesamteiweiß überwiegend Gauss'sche Verteilungen beschrieben (29, 40, 154, 208). Flynn und Mitarbeiter (77) fanden bei gesunden Blutspendern, auch für die nach Alter und Geschlecht gebildeten Teilpopulationen, keine signifikante Abweichung von einer Gauss'schen Verteilung. Die vorliegenden Ergebnisse entsprechen dagegen den Angaben von Wu und Mitarbeitern (292), die unter Verwendung des Kolmogoroff-Smirnoff Tests ebenfalls signifikante Abweichungen für die Frauen und die Männer erhielten.

3.6.5. Auffällige Konzentrationen

Referenzwerte für die Serum-Eiweißkonzentrationen sind nicht bekannt. Die Häufigkeitsverteilungen im oberen Bereich (Tab. 34) bieten neben den beschriebenen altersbedingten Veränderungen keine Besonderheiten. Diese Tabelle verdeutlicht die Notwendigkeit einer alters- und geschlechtsbezogenen Auswertung. Eine Veränderung der Bezugsgröße um nur 1 g/l führt dazu, daß ein erheblicher Teil der Probanden fälschlicherweise als "unauffällig" oder "auffällig" (Befundkranke) klassifiziert wird.

Abb. 13 Häufigkeitsverteilungen des GESAMT-EIWEISS



Ordinate: Häufigkeit [%]

Abszisse: Konzentration [g/l]

Die Häufigkeitsverteilungen im unteren Bereich (Tab. 35) zeigen, daß niedrige Eiweißkonzentrationen, gerade unter Berücksichtigung des Altersganges, bei den 45-54 jährigen Männern und den 45-54 jährigen Frauen häufiger beobachtet werden als in den anderen Altersgruppen. Wegen der absolut geringen Anzahl kann daraus eine Aussage allerdings nicht abgeleitet werden.

Tab. 34

Häufigkeitsverteilung der GESAMT-EIWEISS-Konzentrationen im oberen Bereich.
Angaben relativ (absolut)

G.E. [g/l]	MÄNNER			FRAUEN		
	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.
80	8,3 (20)	2,8 (7)	2,5 (3)	3,8 (8)	2,6 (7)	4,5 (9)
81	4,6 (11)	1,6 (4)	2,5 (3)	1,9 (4)	2,6 (7)	0,5 (1)
82	1,2 (3)	1,6 (4)	1,7 (2)	1,0 (2)	1,5 (4)	2,5 (5)
83	1,2 (3)	1,2 (3)	—	—	0,4 (1)	0,5 (1)
84	0,8 (2)	0,8 (2)	—	—	—	—
≥ 85	0,8 (2)	—	—	—	0,4 (1)	1,5 (3)

Die für die Gesamtpopulation, die Frauen und die Männer gefundenen zentralen 95% Bereiche liegen innerhalb der von Reed und Mitarbeitern (199) bei gleicher Methode für gesunde Probanden angegebenen Grenzen. Ebenso wie die bereits angeführten Untersuchungen (s. 3.6.1.) zeigt auch diese Übereinstimmung, daß selbst in einer unausgewählten Population auffällige Konzentrationen des Gesamteiweiß nur selten vorkommen und den zentralen 95% Bereich nicht beeinflussen. Die für diese Populationen in der Tabelle 31 angegebenen Bereiche können somit als ausreichend verlässliche Bezugsgrößen für eine Bewertung angenommen werden.

Tab. 35

Häufigkeitsverteilung der GESAMT-EIWEISS-Konzentrationen im unteren Bereich.
Angaben relativ (absolut)

G.E. [g/l]	MÄNNER			FRAUEN		
	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.
70	1,7 (4)	4,4 (11)	3,4 (4)	3,8 (8)	3,3 (9)	6,6 (13)
69	1,7 (4)	2,0 (5)	3,4 (4)	4,3 (9)	2,2 (6)	2,5 (5)
68	0,4 (1)	1,2 (3)	3,4 (4)	1,0 (2)	1,5 (4)	0,5 (1)
67	0,4 (1)	0,4 (1)	1,7 (2)	0,5 (1)	—	—
66	—	0,4 (1)	—	—	1,1 (3)	—
≤ 65	—	0,8 (2)	—	—	0,4 (1)	—

Wegen der ausgeprägten Abhängigkeit der Serumkonzentration von der Körperhaltung und der Dauer der venösen Stauung vor der Probennahme, der nur geringen Leberspezifität und besonders wegen der geringen Anzahl krankheitsverdächtiger Befunde ist das Gesamteiweiß als Suchtest für hepatobiliäre Krankheiten nicht geeignet.

3.6.6. Zusammenfassung

Die Männer zeigen mit zunehmendem Alter eine Abnahme der Eiweißkonzentrationen, für die Frauen ist eine Veränderung nur für die Altersgruppe der 55-64 Jährigen nachweisbar. Ein signifikanter Geschlechtsunterschied findet sich zwischen allen Frauen und allen Männern sowie zwischen den 55-64 Jährigen. Für die Gesamtpopulation, für die Frauen und für die Männer wird eine Gauss'sche Verteilung abgelehnt. Die vorliegenden Beobachtungen zeigen, daß verlässliche Angaben über die Anzahl auffälliger Serumwerte nur bei alters- und geschlechtsbezogener Auswertung gemacht werden können, eine exakte Standardisierung der Probennahme vorausgesetzt. Die für die Männer, die Frauen und die Gesamtpopulation gefundenen zentralen Bereiche liegen innerhalb der für eine ausgewählt gesunde Population angegebenen Grenzen. Auch aus diesem Grund ist das

Gesamteiweiß als Suchtest für hepatobiliäre Krankheiten nicht geeignet und nur für die Berechnung der absoluten Konzentrationen der einzelnen Eiweißfraktionen der Elektrophorese von Bedeutung.

3.7. Albumin

3.7.1. Allgemeines

Die physiologische Bedeutung des Albumin liegt auf Grund der hohen Konzentration und der physiko-chemischen Eigenschaften besonders in der Regulation des osmotischen Druckes, die sowohl direkt als auch indirekt über eine Änderung der Syntheseleistung und möglicherweise auch über eine Aktivierung oder Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus erfolgt (191, 214; 136). Das Albumin ist zudem eine wichtige Trägersubstanz, unter anderem für Enzyme, Hormone, Medikamente und Stoffwechselprodukte wie das Bilirubin oder die Harnsäure (191, 197, 214).

Die verwendete Methode der Albuminbestimmung ist präzise (Tab.1). Hyperbilirubinämie, Hämolyse und Lipämie können die Meßwerte beeinflussen (3, 37, 174, 191), praktisch wirkt sich aber nur eine extreme Lipämie aus (276). Bei 4°C aufbewahrt, bleibt die Serumkonzentration 42 Tage lang unverändert (284).

Albumin wird ausschließlich in der Leber synthetisiert (191, 214, 216). Die Albuminsynthese kann selbst bei biotisch gesicherten Lebercirrhosen normal oder sogar erhöht sein (35, 217). Eine Hyperalbuminämie wird sehr selten beschrieben (123) und nur als relative Hyperalbuminämie bei Dehydratation angesehen (216, 268). Dagegen werden absolute Hypoalbuminämien bei einer Reihe verschiedenartiger Erkrankungen beobachtet. Die stärksten

Albuminverminderungen werden für das nephrotische Syndrom und die exsudative Enteropathie, für eine ausgeprägte Lebercirrhose oder Glomerulonephritis und geringgradiger für andere Krankheiten wie chronische Hepatitiden oder Carcinome beschrieben (161, 191, 215, 251). Obwohl Alkohol die Albuminsynthese hemmt (134, 150, 185), zeigen chronische Alkoholiker meist nur geringe Albuminverminderungen (145, 210). Geringgradige Hypoalbuminämien werden zudem, wenn auch selten, für Leberverfettung angegeben (52, 83, 84). Eine mögliche gemeinsame Ursache der Hypoalbuminämie kann in einem nicht ausreichenden Angebot an Aminosäuren als Folge ungenügender Zufuhr, verminderter Resorption oder vermehrter Ausscheidung gesehen werden (111, 133, 134, 185, 216).

Aus den angeführten Gründen ist die Albuminkonzentration im Serum als einzelnes Merkmal wenig leberspezifisch. Bei nachgewiesenen Leberkrankheiten fanden Fuchs und Immich (84) selbst geringgradige Albuminverminderungen (um etwa 15% des klinischen Bereiches), abhängig von der Art der Krankheit, nur in 38 - 64% der 913 untersuchten Patienten. Für diagnostisch gesicherte Leberkrankheiten ist die diskriminative Wertigkeit des Serumalbumin dennoch erstaunlich hoch (2, 84, 274).

Eine Abhängigkeit der Albuminkonzentration von der Körperhaltung (4, 209, 247, 277), der Dauer der venösen Stauung (247) und körperlicher Belastung (85, 113, 246) vor der Probennahme ist bekannt. Derartig bedingte Veränderungen der Konzentration sind nicht so ausgeprägt wie beim Gesamteiweiß und liegen nur gering über dem Bereich der engen biologischen Variation (45, 106, 287). Unter Berücksichtigung haltungsbedingter Konzentrationsänderungen ist ein circadianer Rhythmus nicht nachweisbar (245, 287), der jahreszeitliche Rhythmus mit höheren Werten im Winter und Frühjahr (159, 288) ist ohne prak-

Tab. 36

ALBUMIN: Kenngrößen der Meßwertverteilungen

ALBUMIN [g/l]		M Ä N N E R				F R A U E N				F R A U E N U N D M Ä N N E R			
		35 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	35 - 64 Jahre	35 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	35 - 64 Jahre	35 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	35 - 64 Jahre
Anzahl		241	252	121	614	209	275	198	682	450	527	319	1296
Median		48	47	46	47	45	44	45	45	47	45	45	46
95%-Bereich		42 - 53	39 - 52	39 - 51	40 - 53	39 - 50	38 - 51	35 - 50	39 - 51	40 - 53	38 - 52	39 - 50	39 - 52
Konfidenz- intervall	u	40 - 42	34 - 40	33 - 41	39 - 40	38 - 39	38 - 39	35 - 40	38 - 39	39 - 40	38 - 39	36 - 40	39 - 40
	o	53 - 54	52 - 55	50 - 54	52 - 54	50 - 52	51 - 52	49 - 51	50 - 51	52 - 54	51 - 53	50 - 51	52 - 52
90%-Bereich		43 - 53	40 - 51	41 - 51	41 - 52	40 - 50	39 - 51	40 - 49	40 - 50	41 - 52	40 - 51	40 - 49	40 - 51
Konfidenz- intervall	u	42 - 43	40 - 42	39 - 41	40 - 42	39 - 41	38 - 40	39 - 40	39 - 40	40 - 42	39 - 40	39 - 41	40 - 41
	o	52 - 53	51 - 52	49 - 52	51 - 52	49 - 50	50 - 51	48 - 50	49 - 50	51 - 52	50 - 51	49 - 50	51 - 51
80%-Bereich		44 - 51	42 - 50	42 - 49	43 - 51	41 - 49	41 - 49	41 - 48	41 - 49	42 - 51	41 - 49	41 - 49	42 - 50
Konfidenz- intervall	u	43 - 45	42 - 43	41 - 43	42 - 43	41 - 42	40 - 41	40 - 42	41 - 41	42 - 43	41 - 42	41 - 42	*
	o	51 - 52	49 - 51	48 - 49	50 - 51	48 - 49	48 - 50	47 - 49	48 - 49	50 - 51	49 - 50	48 - 49	*

u: untere Grenzen o: obere Grenzen

* für n > 900 nicht berechenbar

tische Bedeutung. Eine Gewichtsabhängigkeit besteht nicht (288).

Die für das Serumalbumin gefundenen Mediane, zentralen Bereiche und Konfidenzintervalle sind in der Tabelle 36 zusammengefaßt dargestellt.

3.7.2. Altersunterschiede

Für die MÄNNER findet sich mit zunehmendem Alter eine gleichmäßige Abnahme der Mediane (Abb. 14). Während die oberen Grenzen in allen Bereichen gleichartige Veränderungen zeigen, weisen die für die klinische Bewertung besonders wichtigen unteren Grenzen ein unterschiedliches Verhalten auf. Die 45-54 jährigen und die 55-64 jährigen Männer haben ein gleiches 2,5. Perzentil und bemerkenswert breite untere Konfidenzintervalle, im 90% Bereich dagegen liegt die untere Grenze für die 45-54 jährigen Männer tiefer. In dieser Altersgruppe werden niedrige Albuminkonzentrationen somit besonders häufig beobachtet. Ein signifikanter Altersunterschied ($p < 0.001$) findet sich zwischen allen Altersgruppen (Tab. 37).

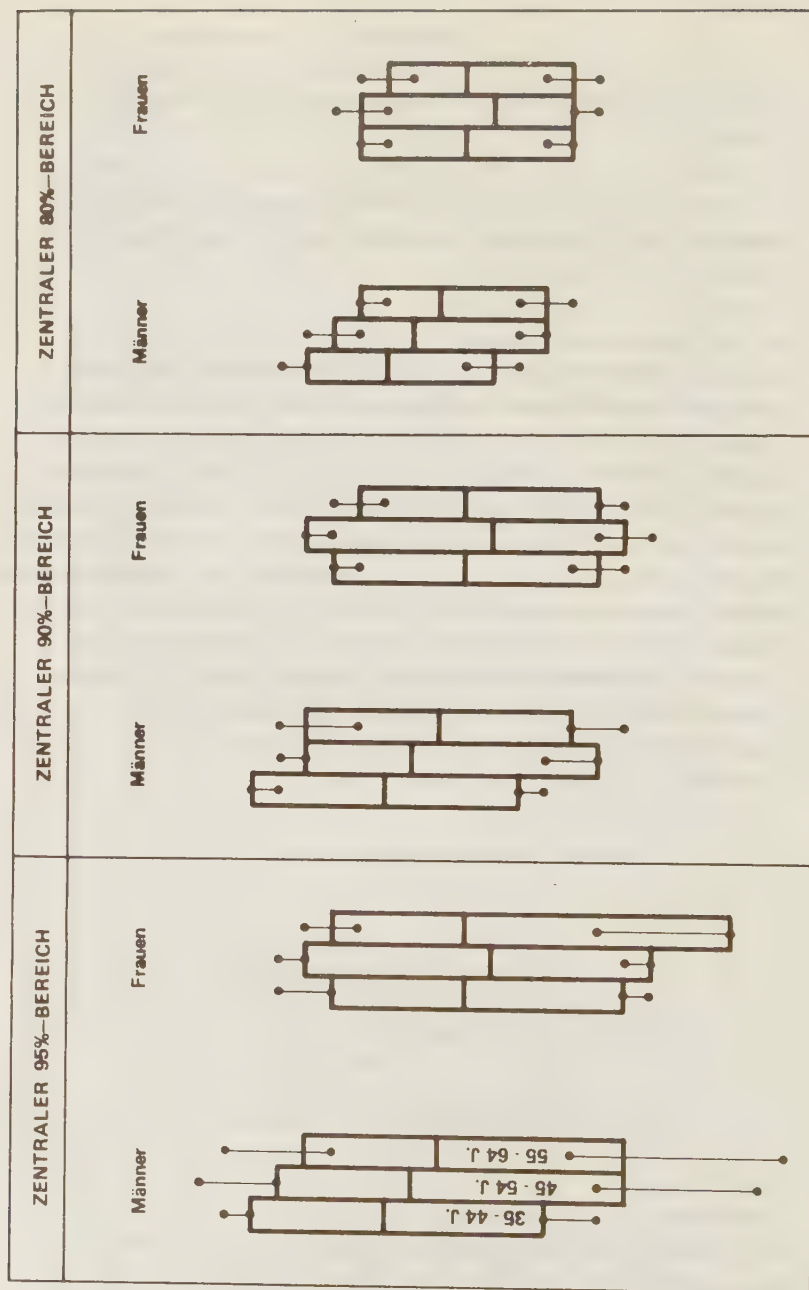
Tab. 37

ALBUMIN: Prüfung auf Altersunterschiede

	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.	
35 - 44 J.		0,001	0,001	MÄNNER ($p < $)
45 - 54 J.	(0,20)		0,001	
55 - 64 J.	(0,50)	0,001		
FRAUEN ($p < $)				

Unabhängig von der Art der Selektion wird für die Männer mit zunehmendem Alter eine Abnahme der Mittelwerte, Mediane oder Bereichsgrenzen angegeben (48, 49, 53, 76,

Abb. 14 Zentrale Bereiche, Mediane und Konfidenzintervalle (CI) des ALBUMIN



156, 159, 182, 275, 270) und eine signifikante Verminderung der Albuminkonzentration berichtet (132, 146, 147, 208, 269, 281). Von Reed und Mitarbeitern (199) wird dagegen für ausgesucht gesunde Probanden ein signifikanter Altersunterschied nicht angenommen. Die vorliegenden Ergebnisse, insbesondere die Veränderungen der Mediane und der oberen und unteren Grenzen im 80% Bereich, weisen auf eine physiologische Altersabhängigkeit der Albuminkonzentration hin. Da in keiner der vorliegenden Untersuchungen für 45-54 jährige oder 40-49 jährige Männer im 95% und 90% Bereich entsprechend niedrige untere Grenzen angegeben werden, ist diese Beobachtung auf Probanden mit auffälligen Konzentrationen zurückzuführen.

Die FRAUEN zeigen keinen einheitlichen Altersgang (Abb. 14). Die Mediane der 35-44 jährigen und der 55-64 jährigen Frauen sind gleich, für die mittlere Altersgruppe findet sich ein niedrigerer Wert. Von der breiten Streuung niedriger Konzentrationen der 55-64 jährigen Frauen im 95% Bereich abgesehen, werden unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle in allen Bereichen weitgehend gleiche Grenzwerte beobachtet. Ein signifikanter Unterschied ($p < 0.001$) ist nur zwischen den 45-54 jährigen und den 55-64 jährigen Frauen nachweisbar (Tab. 37).

Für gesunde und nicht ausgewählte Populationen wird übereinstimmend eine Abnahme der Mittelwerte, Mediane oder der Bereichsgrenzen angegeben, die allerdings geringer ist als bei den Männern (48, 49, 76, 156, 182, 199, 270, 275, 281). Die Mitteilungen über signifikante Altersunterschiede sind dagegen widersprüchlich (132, 146, 208, 269). Der für die 55-64 jährigen Frauen beobachtete Anstieg des Medians und der signifikante Unterschied zu den 45-54 Jährigen, kann durch die vorliegenden Beobachtungen nicht erklärt werden.

3.7.3. Geschlechtsunterschiede

Die Mediane der Männer liegen in allen Altersgruppen über den für die Frauen gefundenen Werten (Abb. 14). Die oberen und unteren Bereichsgrenzen zeigen in den dargestellten Bereichen ein prinzipiell gleichartiges Verhalten. Ein signifikanter Unterschied findet sich zwischen allen untersuchten Altersgruppen (Tab. 38).

Tab. 38

ALBUMIN: Prüfung auf Geschlechtsunterschiede

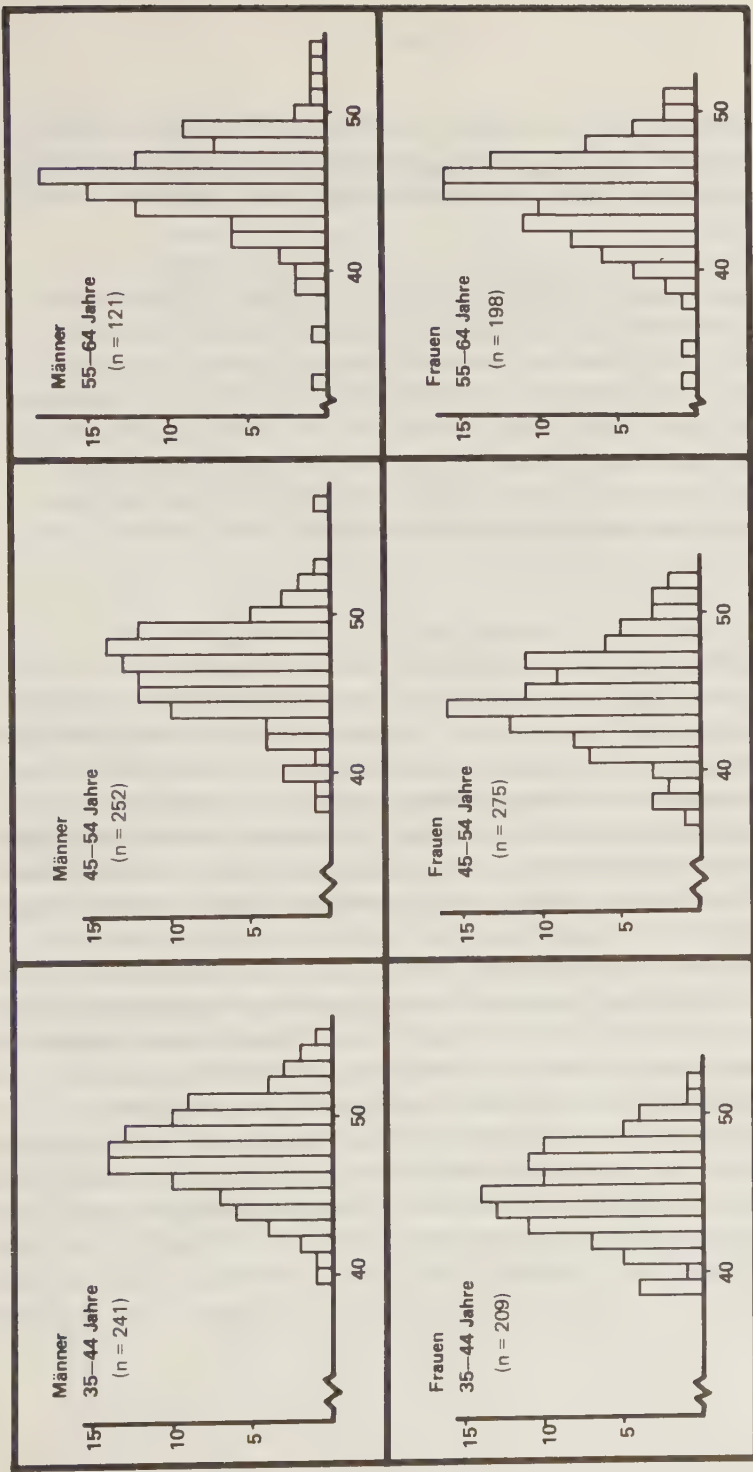
	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.	35 - 64 J.
(p <)	0,001	0,001	0,05	0,001

Für die Männer werden, den vorliegenden Ergebnissen entsprechend, in gesunden und nicht ausgewählten Populationen überwiegend höhere Mittelwerte oder Bereichsgrenzen mitgeteilt (49, 53, 81, 87, 146, 159, 182) und signifikante Geschlechtsunterschiede beschrieben (132, 208, 269, 281). Bei einer altersbezogenen Auswertung wird ein signifikanter Geschlechtsunterschied von Reed und Mitarbeitern (199) für Gesunde bis zur Altersgruppe der 30-39 Jährigen und von Werner und Mitarbeitern (275) für eine unausgewählte Population bis zur Altersgruppe der 50-59 Jährigen angegeben. Da auch für unausgesuchte Populationen auffällige Albuminwerte nur selten beobachtet werden (s. 3.7.5.), können insbesondere die Unterschiede zwischen den Medianen und den Grenzen des 80% Bereichs nicht durch Probanden mit krankheitsverdächtigen Befunden erklärt werden.

3.7.4. Verteilungsform

Die Häufigkeitsverteilungen der Albuminkonzentrationen sind überwiegend links schief (Abb. 15). Damit weist erwartungsgemäß von den untersuchten Merkmalen nur das Serumalbumin links schiefe Verteilungen auf. Im Kolmogoroff-

Abb. 15 Häufigkeitsverteilungen des ALBUMIN



Ordinate: Häufigkeit [%]

Abszisse: Konzentration [g/l]

SmirnofF Test wird für die Gesamtpopulation, die Frauen, die Männer und die Hälfte der übrigen untersuchten Teilpopulationen eine Gauss'sche Verteilung abgelehnt (Tab. 41, Anhang).

Diese Beobachtung entspricht den Angaben von Flynn und Mitarbeitern (77), Lyngbye (159) und Wu und Mitarbeitern (292), die eine Gauss'sche Verteilung nicht oder erst nach logarithmischer Transformation angeben. Im Gegensatz dazu wird von anderen Autoren für das Albumin eine Gauss'sche Verteilung beschrieben (154, 181, 198, 269, 281, 286). Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse und die widersprüchlichen Mitteilungen in der Literatur wird unter 4.2. gegeben.

3.7.5. Auffällig veränderte Albuminkonzentrationen

Verlässliche Referenzwerte für das Serumalbumin sind nicht bekannt. Wird als Bezugsgröße der vom Hersteller angegebene Bereich (35 - 50 g/l) verwendet, dann weisen zwar nur 0,5% [6] der insgesamt untersuchten Probanden eine "Verminderung" der Albuminkonzentration auf, 6,7% [87] der Untersuchten (3,1% der Frauen, 10,7% der Männer) aber eine "Vermehrung" des Serumalbumins. Diese ganz offensichtlich falsche Anzahl von "Hyperalbuminämien" kann nur durch die Wahl der Bezugsgröße erklärt werden. Auch für nicht selektierte Populationen werden krankheitsverdächtige Befunde in weniger als 1,5% der untersuchten Fälle berichtet (38, 81, 281). Der für die Frauen und die Männer stark unterschiedliche Prozentsatz auffälliger Werte verdeutlicht, wie wichtig eine geschlechtsbezogene Auswertung ist, insbesondere weil bei kleiner analytischer Variation und enger homeostatischer Regulation eine großzügige Festlegung des "Normalbereiches" derartige Fehler nur vergrößert.

Tab. 39

Häufigkeitsverteilung der ALBUMIN-Konzentrationen
der Männer im unteren und oberen Bereich.

Angaben relativ (absolut)

ALB. [g/l]	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.
43	4,1 (10)	4,4 (11)	5,8 (7)
42	2,1 (5)	3,6 (9)	5,8 (7)
41	0,8 (2)	0,8 (2)	3,3 (4)
40	1,2 (3)	2,8 (7)	1,7 (2)
39	—	1,2 (3)	1,7 (2)
≤ 38	—	2,0 (5)	1,7 (2)
51	8,7 (21)	3,2 (8)	0,8 (1)
52	3,7 (9)	2,0 (5)	0,8 (1)
53	2,9 (7)	1,2 (3)	0,8 (1)
54	1,7 (4)	—	0,8 (1)
55	0,8 (2)	0,4 (1)	—
≥ 56	—	0,8 (2)	—

Die für die Männer dargestellten Häufigkeitsverteilungen des Albumin im oberen und unteren Bereich (Tab. 39) lassen die beschriebenen altersabhängigen Konzentrationsveränderungen erkennen. Gerade unter Berücksichtigung des Altersganges finden sich in der Gruppe der 45-54 jährigen Männer niedrige Albuminkonzentrationen bemerkenswert oft.

Die Häufigkeitsverteilungen für die Frauen (Tab. 40) lassen keine der Altersgruppen als besonders auffällig erscheinen. Beim Vergleich mit den Häufigkeitsverteilungen der Männer ist zu beachten, daß die Grenzen für die Frauen bei gleichen Klassenbreiten insgesamt niedriger angesetzt sind. Die beschriebenen Alters- und Geschlechtsunterschiede sind absolut gering und liegen zwischen 1 - 3 g/l (Tab. 36). Der Vergleich innerhalb und zwischen den Tabellen 39 und 40 zeigt aber, daß bei Verwendung einer gemeinsamen Bezugsgröße in bis über 10% der Fälle falsch positive oder negative Befunde beobachtet würden.

Tab. 40

Häufigkeitsverteilung der ALBUMIN-Konzentrationen
der Frauen im unteren und oberen Bereich.

Angaben relativ (absolut)

ALB. [g/l]	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.
41	5,3 (11)	6,9 (19)	6,1 (12)
40	1,4 (3)	3,3 (9)	4,0 (8)
39	3,8 (8)	1,8 (5)	1,5 (3)
38	0,5 (1)	2,5 (7)	1,0 (2)
≤ 37	0,5 (1)	0,7 (2)	1,0 (2)
49	5,3 (11)	4,7 (13)	3,5 (7)
50	4,3 (9)	2,5 (7)	2,0 (4)
51	1,0 (2)	2,9 (8)	1,5 (3)
52	1,0 (2)	1,8 (5)	—
≥ 53	—	0,4 (1)	—

Eine Erklärung für die beschriebenen Beobachtungen kann nicht gegeben werden (s. dazu 4.4.). Eine Hormonabhängigkeit der Albuminsynthese ist bekannt. Während der Einnahme Östrogenhaltiger Kontrazeptiva wird eine signifikante Abnahme der Albuminkonzentration berichtet (30, 50, 117, 176, 223). Aus den angeführten Gründen (s. 3.1.5.), kann der zwischen den 45-54 jährigen und den 55-64 jährigen Frauen gefundene Altersunterschied nicht auf eine derartige hormonelle Abhängigkeit des Serumalbumin zurückgeführt werden.

Die für das Albumin beobachteten Alters- und Geschlechtsunterschiede entsprechen nur teilweise den für das Gesamteiweiß beschriebenen Veränderungen. Dies ist durch das Verhalten der Serumglobuline zu erklären: die Globulinkonzentrationen nehmen zwar bei den Frauen und den Männern mit dem Lebensalter zu, die Zunahme ist bei den Frauen aber signifikant größer (in Vorbereitung). Da das

Serumbilirubin im physiologisch möglichen Bereich vollständig an das Albumin gebunden wird und krankheitsverdächtige Konzentrationen bei beiden Merkmalen nur selten vorkommen, sind für das Bilirubin und das Albumin gleichartige Alters- und Geschlechtsunterschiede zu erwarten. Wie der Vergleich der entsprechenden Tabellen (Tab. 27 und 37, 28 und 33) zeigt, findet sich in der Tat auch in der Größenordnung des Signifikanzniveaus eine gute Übereinstimmung. Eine Ausnahme, die nicht erklärt werden kann, bilden bei der Prüfung auf Altersunterschiede dabei nur die 45-54 jährigen Männer.

3.7.6. Zusammenfassung

Die Männer zeigen mit zunehmendem Alter eine auch signifikante Abnahme der Albuminkonzentration. Für die Frauen ist eine gleichartige Änderung der Konzentration mit dem Alter nicht nachweisbar, die 55-64 jährigen Frauen weisen höhere Werte auf. Ein deutlicher Geschlechtsunterschied, mit höheren Konzentrationen für die Männer, besteht zwischen allen Altersgruppen. Für die Gesamtpopulation, die Frauen und die Männer wird eine Gauss'sche Verteilung abgelehnt. Wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, sind die alters- und geschlechtsbedingten Veränderungen der Albuminkonzentration absolut gesehen zwar gering, für die Bewertung sozialmedizinischer Beobachtungen aber dennoch von Bedeutung.

4. Zusammenfassende Diskussion

4.1. Klinisch-chemische Gesichtspunkte

Eine Voraussetzung für die zuverlässige Auswertung klinischer wie sozialmedizinischer Daten ist die über lange Zeit trendfreie Bestimmung klinisch-chemischer Merkmale. Neben der Richtigkeit und Linearität der Bestimmung - bei Verwendung der Technicon-Automaten zudem der Drift und der

Verschleppung - ist dabei die Präzision wiederholter Messungen von besonderer Bedeutung. Die für die untersuchten Merkmale gefundenen Variationskoeffizienten in der Serie (s. Tab. 1) liegen innerhalb der strengen Forderung des College of American Pathologists, nach der die Präzision $1/16$ des "Normalbereiches" nicht überschreiten darf (115). Eine Ausnahme davon bildet nur die Präzision der Aspartataminotransferase, die gering (um 4%) über dieser Forderung liegt. Die üblicherweise angegebene Präzision von Tag zu Tag wird nur aus Vergleichsgründen angeführt. Korrekterweise sollte in Analogie zur Präzision in der Serie keine zeitliche Bezugsgröße, sondern ein Funktionsbegriff verwendet werden, beispielsweise von Kalibrierung zu Kalibrierung. Eine ausführliche Erörterung dieser Gesichtspunkte findet sich bei Hoffmeister und Junge (115) und wird deshalb hier nicht wiederholt.

Bei Vorsorgeuntersuchungen sind wiederholte Probennahmen oder Messungen nur in Ausnahmefällen durchführbar. Gerade für sozialmedizinische Untersuchungen ist es daher wichtig, bei den Analysen der Probandenproben möglichst wenig Ausfälle zu haben und die gesamte Fehlerhäufigkeit möglichst klein zu halten. Mit 26,6% ist die gesamte Fehlerhäufigkeit der Aspartataminotransferase außerordentlich groß (s. Tab. 2). Ein ähnliches Ergebnis wird von anderen Autoren mitgeteilt (115). Der AST-Kanal wurde auch aus diesem Grund auf eine andere Methode umgerüstet. Die Überprüfung der überraschend und im Gegensatz zur AST unerwartet hohen Fehlerhäufigkeit der γ -Glutamyltransferase (10,4%) ergab einen systemischen Fehler: die letzten drei Serien waren wegen eines technischen Fehlers bei höherer Temperatur gemessen worden. Weil eine Umrechnung nicht zulässig ist (s. 3.1.1.), wurden diese Werte in die vorliegende Untersuchung nicht aufgenommen. Da alle nicht aufgenommenen Werte ausschließlich zu diesen Serien gehören, ergibt sich für die übrigen Bestimmungen der γ -Glutamyltransferase, wie auch

für die ebenfalls auf dem Eppendorf-Enzymautomaten 5010 gemessene Alanataminotransferase, keine Fehlbestimmung. Unter Berücksichtigung des für den Ausschluß von Meßwerten angewandten Kriteriums (s. 2.1.), liegen die übrigen Fehlerhäufigkeiten in dem Bereich um 5%, der theoretisch zu erwarten ist.

4.2. Statistische Folgerungen

Die Anzahl klinisch-chemischer Analysen ist besonders als Folge der Verbreitung automatisierter Untersuchungsmethoden in den letzten Jahren sprunghaft angestiegen. Durch diese Entwicklung bedingt, erhielt die Statistik als Mittel zur Handhabung der Meßwerte eine zunehmende Bedeutung. Dies gilt insbesondere für die Verteilungsform der untersuchten Merkmale und den sich daraus ergebenden statistischen Verfahren. Seit für biologische Merkmale Gauss'sche Verteilungen nicht mehr axiomatisch angenommen (94) und diese Parameter deshalb auf ihre Verteilungsform hin geprüft werden, wird zunehmend häufiger (292) über Nicht-Gauss'sche Verteilungen berichtet. Für die in dieser Arbeit untersuchten Merkmale wurden daher Gauss'sche Verteilungen nicht angenommen, die Verteilungsformen untersucht und die Berechnungen schließlich mit verteilungsfreien Verfahren durchgeführt. Die von einigen Autoren (77, 105) als Alternative empfohlene logarithmische Transformation wurde aus praktischen und methodologischen (201) Gründen nicht vorgenommen.

Der zur Prüfung der Verteilungsform verwendete Kolmogoroff-Smirnoff Test ist ein zuverlässiges statistisches Verfahren (201, 292). Im Bereich der zentralen Tendenz ist der Unterschied zwischen der beobachteten und der theoretisch erwarteten Verteilung besonders ausgeprägt und wird durch "Extremwerte" kaum beeinflusst (98). Dies erklärt die zunächst überraschend gute Übereinstimmung der vorliegenden Ergebnisse mit den für gesunde Probanden angegebenen Mitteilungen in der Literatur.

Für die Altersgruppen aller Frauen und Männer, für alle Frauen und für alle Männer wird eine Gauss'sche Verteilung der untersuchten Merkmale stets abgelehnt (Tab. 41, Anhang). Von den übrigen 42 nach Alter und Geschlecht gebildeten Teilpopulationen wird eine Gauss'sche Verteilung der Merkmale nur in 11 Fällen nicht abgelehnt. Da eine Umkehrung der Aussage nicht zulässig ist (163), bedeutet das jedoch keineswegs, daß für diese Populationen Gauss'sche Verteilungen tatsächlich vorliegen. Für alle Teilpopulationen, auch für die 55-64 jährigen Männer, besteht ein für den Kolmogoroff-Smirnoff Test ausreichend großer Stichprobenumfang. Auf Grund der vorliegenden Beobachtungen kann daher keine Erklärung dafür gegeben werden, weshalb eine Gauss'sche Verteilung nur für die kleineren Teilkollektive nicht abgelehnt wird, überwiegend zudem, in jeweils drei Fällen, für die alkalische Phosphatase, das Gesamteiweiß und das Albumin.

Von einigen Autoren wird angenommen, daß Nicht-Gauss'sche Verteilungen durch die Überlagerung der Verteilungen Gesunder und Kranker (97, 112) oder durch im Alter häufiger auftretende auffällige Werte (72) entstehen. Dagegen spricht unter anderem, daß eine Gauss'sche Verteilung für alle Teilpopulationen des Gesamtbilirubin und der γ -Glutamyltransferase abgelehnt wird, obgleich für das erstere Merkmal auffällige Befunde praktisch nicht, für das zweite dagegen sehr häufig beobachtet werden. Selbst in dieser nicht ausgesuchten Population werden Gauss'sche Verteilungen außerdem für die älteren Teilkollektive nicht häufiger abgelehnt, was den Angaben von Flynn und Mitarbeitern (77) für gesunde Blutspender entspricht. Aus den auch weiter oben angeführten Gründen kann somit weder die Art der Selektion noch das Lebensalter als Ursache der Abweichung von einer Gauss'schen Verteilung angesehen werden.

Da symmetrische oder "weitgehend" symmetrische Verteilungen nicht notwendigerweise mit Gauss'schen Verteilungen identisch sind (65, 77, 164), können die widersprüchlichen Literaturangaben über die Verteilungsform wenigstens teilweise darauf zurückgeführt werden, daß symmetrische Verteilungen ungeprüft mit Gauss'schen Verteilungen gleichgesetzt wurden. Dies gilt insbesondere für das Gesamteiweiß (s. 3.6.4.) und das Albumin (s. 3.7.4.).

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Aussagen anderer Autoren, die zeigen, daß physiologische Merkmale aus verschiedenen Gründen nur selten, wenn überhaupt, einer Gauss'schen Verteilung entsprechen (65, 104, 163, 196, 201, 240, 290). Weil aber parametrische Verfahren, bei Nicht-Gauss'schen Verteilungen angewandt, ungenau sind und zu klinisch bedeutenden Fehlaussagen führen können (65, 200, 201, 239), folgt daraus, daß für die Auswertung biologischer Meßwerte verteilungsfreie Methoden verwendet werden sollten.

Für die Mehrzahl der untersuchten Merkmale sind annehmbare Referenzwerte und damit absolute Bezugsgrößen für die Bewertung der Meßwerte nicht bekannt, vor allem deshalb, weil physiologische altersbedingte und teilweise selbst geschlechtsbedingte Veränderungen nicht berücksichtigt werden. Zur Beschreibung der Beobachtungen wurden daher jeweils die zentralen 95%, 90% und 80% Bereiche berechnet. Der Vergleich der verschiedenen Bereichsgrenzen einer Altersgruppe ermöglicht dabei auch ohne absolute Bezugsgröße beispielsweise eine Aussage über auffällige Veränderungen in einer Teilpopulation.

Zur besseren Beurteilung solcher Veränderungen und der Abgrenzung gegen natürliche Alters- und Geschlechtsunterschiede wurden neben Literaturvergleichen erstmalig verteilungsfreie Konfidenzintervalle verwendet. Bei hinrei-

chend gesunden Probanden wird die Breite eines Konfidenzintervalls von der analytischen und biologischen Variation bestimmt, eine ausreichend große Fallzahl ($n \geq 120$) vorausgesetzt (200). Wird eine nicht ausgesuchte Population in Teilpopulationen unterteilt, dann sind die für ein Merkmal gefundenen Konfidenzintervalle von der jeweiligen Anzahl auffälliger Befunde abhängig, da unter dieser Bedingung die analytische und biologische Variation praktisch unverändert bleiben. Unterschiedlich breite Konfidenzintervalle zeigen somit, in welcher der untersuchten Teilpopulationen die Streuung hoher oder niedriger Meßwerte besonders auffällig und in welchem Bereich eine Teilpopulation vergleichsweise homogen zusammengesetzt ist. Da innerhalb eines Konfidenzintervalls alle beobachteten Meßwerte die gleiche Wertigkeit haben, zeigt dieser Vergleich deutlicher und genauer als die von Herrera (110) in die medizinische Literatur eingeführte verteilungsfreie Perzentilmethode, welche der untersuchten Teilpopulationen Besonderheiten aufweisen. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß die Altersgruppe der 55-64 jährigen Männer bei allen untersuchten Merkmalen schwach besetzt ist ($n = 82-122$) und für diese Gruppe schon aus diesem Grund breite Konfidenzintervalle auftreten können.

Die auf diese Weise gewonnenen Aussagen über auffällige Befunde in einer Altersgruppe entsprechen den Ergebnissen, die unter Verwendung von Referenzwerten erhalten werden (s. y-GT und ALT). Dieses Verfahren ermöglicht somit eine Bewertung auch ohne absolute Bezugsgröße und ist für die Beschreibung von Risikogruppen oder Risikofaktoren ausreichend genau. Dies ist gerade im Hinblick auf sozialmedizinische Fragestellungen wichtig, insbesondere deshalb, weil bei Felduntersuchungen eine den Referenzbedingungen entsprechende exakte Standardisierung kaum zu erreichen ist.

4.3. Alters- und Geschlechtsunterschiede

Zur Erkennung frühzeitiger Schädigungen und chronischer Krankheiten sind geringgradige Veränderungen der Aktivitäten oder Konzentrationen im Serum von großer Bedeutung. Schmidt (227) hat für die Alanat- und Aspartataminotransferase gezeigt, daß bei einer geringen Erhöhung der oberen Bereichsgrenzen (von 12 U/l auf 20 U/l) chronische Leberkrankheiten - je nach Aktivität des Prozesses - in 11 - 69% der Fälle nicht erkannt werden. Um derartig geringe Veränderungen aber sicher beurteilen zu können, müssen praktisch bedeutende Einflußgrößen berücksichtigt werden. Dazu gehören ganz wesentlich physiologisch bedingte Geschlechts- und Altersunterschiede, die sich für jedes der untersuchten Merkmale finden. Die Verwendung einer für die Frauen und die Männer aller Altersgruppen gemeinsamen Bezugsgröße kann, unabhängig vom Ausmaß der gefundenen Unterschiede, zu bedeutenden Fehlaussagen führen, was oben beispielhaft demonstriert wurde (s. 3.7.5.).

Gewichtige Einflußgrößen wie das Lebensalter und die Geschlechtszugehörigkeit sind deshalb durch eine alters- und geschlechtsbezogene Auswertung zu berücksichtigen. Die methodische Verfeinerung klinisch-chemischer oder statistischer Verfahren nützt wenig, wenn zu der Bewertung von Meßwerten auch weiterhin eine gemeinsame Bezugsgröße benutzt wird, die schließlich nur zu groben und teilweise falschen Ergebnissen führt. Wenigstens ein Teil der in der Literatur als auffällig beschriebenen Befunde kann auf eine derartig undifferenzierte Auswertung zurückgeführt werden (s. 3.5.5. und 3.7.5.) und erklärt die oft erstaunlich große Anzahl sogenannter Befundkranker (58).

Die Beschreibung altersbedingter Veränderungen setzt eine gleichmäßige Altersverteilung der untersuchten Probanden voraus. Die Häufigkeitsverteilungen der untersuchten Teilpopulationen (s. Abb. 1) zeigen aber, daß besonders in

der Altersgruppe der 55-64 jährigen Männer die älteren Jahrgänge stärker vertreten sind. Bei einem beobachteten Altersgang können vergleichsweise hohe Meßwerte allein schon durch eine derartige Verteilung bedingt sein. Eine ähnliche Altersverteilung weisen die 55-64 jährigen Frauen auf. Da die Verteilung in dieser Gruppe aber nicht so ungleichmäßig und die Zunahme der Serumaktivitäten in dieser Altersgruppe für alle untersuchten Enzyme unerwartet groß ist, können die beschriebenen Besonderheiten auch aus diesen Gründen nicht auf die Altersverteilung bezogen werden.

Den gefundenen Geschlechtsunterschieden entsprechend, zeigen die Häufigkeitsverteilungen der Enzymaktivitäten und der Bilirubinkonzentration für alle Altersgruppen der Männer stets eine größere Variation als für die Frauen. Da die Eliminationsgeschwindigkeit von Enzymen auch bei Krankheiten relativ konstant bleibt (229), kann diese Beobachtung schon deshalb nicht auf Probanden mit krankheitsverdächtigen Befunden zurückgeführt werden.

4.4. Auffällige Befunde

Für die Altersgruppen der 45-54 jährigen Männer und der 55-64 jährigen Frauen finden sich bei allen untersuchten Enzymen die häufigsten und stärksten Aktivitätserhöhungen. Auf Grund der vorliegenden Beobachtungen kann dafür eine befriedigende Erklärung nicht gegeben werden. Biochemisch-analytische und statistische Zufälligkeiten sind als Ursache auszuschließen, unter anderem deshalb, weil gleichartige Befunde bei allen Enzymen auftreten und analoge Beobachtungen auch für andere Orte vorliegen (302). Aus verschiedenen Gründen ist eine altersbedingte, physiologische Aktivitätszunahme ebenfalls auszuschließen: in der bei den einzelnen Merkmalen angeführten Literatur wird für gesunde Probanden eine derartig ausgeprägte Altersabhängigkeit nicht angegeben und insbesondere nicht überwiegend

für nur eine Altersgruppe beschrieben; im zentralen 80% Bereich weisen die oberen Grenzen und die Mediane teilweise entgegengesetzte Aktivitätsänderungen auf, was bei einer physiologisch bedingten Ursache nicht zu erwarten ist; die Ergebnisse der γ -Glutamyltransferase (s. Tab. 9) und der Alanataminotransferase (s. Tab. 15), Merkmale, für die Referenzwerte vorliegen, zeigen zudem für beide Altersgruppen deutlich, daß so starke und häufige Aktivitätserhöhungen nicht auf physiologische Veränderungen bezogen werden können. Die Ursache der beschriebenen Auffälligkeiten ist somit in der nicht vorgenommenen Selektion zu sehen und auf Probanden mit krankheitsverdächtigen Befunden zu beziehen.

Ob dafür ein kausaler Faktor allein oder überwiegend angenommen werden kann, erscheint fraglich. Von einigen Autoren werden Alkohol und Übergewichtigkeit als wesentliche Ursachen erhöhter Leberenzyme angeführt (82, 124, 166, 259). Akuter und selbst mehrwöchiger täglicher Alkoholkonsum bewirkt bei gesunden Probanden keinen Anstieg der Enzymaktivitäten (7, 14), erhöhte Aktivitäten werden nur bei chronischem Alkoholabusus beschrieben (33, 59, 138, 145). Für chronische Alkoholiker (33, 59) und für nicht ausgesuchte Populationen (102) werden zwar unterschiedliche Trinkgewohnheiten zwischen den untersuchten Altersgruppen nicht berichtet. Diese Angaben können zur Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse aber nur bedingt herangezogen werden. Die untersuchten, klinisch manifest erkrankten Alkoholiker demonstrieren lediglich die extremen Folgen eines chronischen Alkoholmißbrauchs. Weil sich deutlich erkennbare Folgen eines regelmäßigen Alkoholverbrauchs erst spät einstellen, das gesellschaftlich tolerierte Maß weitgehend von den Auswirkungen her bestimmt und eine Abhängigkeit stets verharmlost wird, sind gerade frühzeitige Schädigungen schwer faßbar.

Für die untersuchten Teilpopulationen kann ein unterschiedlicher regelmäßiger Alkoholkonsum zumindest als Teilursache der auffälligen Altersdifferenzen nicht ausgeschlossen werden. Die bemerkenswerten Aktivitätserhöhungen können durchaus als Folge einer alkoholbedingten Leberschädigung angesehen werden, insbesondere deshalb, weil eine Leberverfettung in einer unausgesuchten Bevölkerung die häufigste Art einer Leberschädigung darstellt (s. u.) und bei einer Leberverfettung Aktivitätserhöhungen - wie oben beschrieben - für alle Enzyme berichtet werden und sich die häufigsten und stärksten Erhöhungen zudem bei einer alkoholinduzierten Verfettung finden (1, 24, 52, 169, 229). Da ein Alkoholmißbrauch bei jüngeren Personen als die häufigste Ursache einer Leberverfettung gilt, bei älteren Menschen ätiologisch dagegen andere Ursachen, wie Diabetes mellitus, überwiegen (46, 175, 212), können so auch die für die 35-44 jährigen Männer überraschend oft beobachteten Aktivitätserhöhungen der γ -Glutamyltransferase und der Alanaminotransferase erklärt werden.

Gleichartig erhöhte Aktivitäten finden sich bei Enzymen, die keine (AP) oder praktisch keine (AST) Gewichtsabhängigkeit aufweisen. Zwischen allen Altersgruppen der Männer sowie zwischen den Altersgruppen der 45-54 jährigen und der 55-64 jährigen Frauen bestehen in bezug auf die Häufigkeit und das Ausmaß der Übergewichtigkeit keine bedeutenden Unterschiede (s. 3.). Die beobachtete Übergewichtigkeit ist damit als Ursache der auffälligen Altersunterschiede auszuschließen.

Auch einzelne Lebererkrankungen erklären die vorliegenden Ergebnisse nicht ausreichend. So wird für die Lebercirrhose zwar allgemein eine deutliche Zunahme der Häufigkeit in den letzten Jahren angegeben (23, 88, 141, 177, 219, 263), die absolute Häufigkeit ist aber recht klein und das Verteilungsmaximum zwischen dem 5. und 7. Jahrzehnt zu finden

(162, 238). Die Lebercirrhose ist außerdem, ebenso wie die verschiedenen Formen der Hepatitis, für eine nicht ausgesuchte Population ohne praktische Bedeutung (60).

Wegen der bei Frauen öfter auftretenden Cholelithiasis erscheint für die 55-64 jährigen Frauen eine durch Gallensteine verursachte Aktivitätserhöhung möglich. Bei nachgewiesener Cholelithiasis werden klinisch erhöhte Enzymaktivitäten (27, 122, 157, 158, 168) und histologisch Leberverfettung und entzündliche Leberveränderungen (13, 202, 233) beschrieben. Obwohl Gallensteine mit zunehmendem Alter häufiger auftreten (118, 222, 297), liegen über die Altersverteilung der an einer Cholelithiasis klinisch manifest Erkrankten unterschiedliche Angaben vor (96, 103, 109, 118, 267). Ein gehäuftes Auftreten von Gallensteinen bei 55-64 jährigen Frauen ist daraus nicht erkennbar.

Über hormonell bedingte Aktivitätsänderungen von Enzymen in der Menopause finden sich widersprüchliche Angaben. Selbst bei einer nachgewiesenen hormonellen Abhängigkeit wäre eine Aktivitätserhöhung aber bereits für die Altersgruppe der 45-54 jährigen Frauen zu erwarten. Zahlreiche Medikamente, oxyphenisatinhaltige Abführmittel eingeschlossen, können schwere Leberschädigungen verursachen und bestehende Leberkrankheiten verstärken (31, 73, 91, 189, 203, 204, 280). Im Vergleich mit benachbarten Altersgruppen findet sich für die 45-54 jährigen Männer und die 55-64 jährigen Frauen anamnestisch keine häufigere Einnahme von Laxantien oder Analgetica (299). Die Einnahme von Schlafmitteln liegt bei den 55-64 jährigen Frauen prozentual zwar höher, ist absolut gesehen aber gering. Selbst unter Berücksichtigung eines bei älteren Menschen verlangsamten Abbaus von Medikamenten (184), können die auffälligen Altersunterschiede damit nicht auf eine medikamentös bedingte Leberschädigung zurückgeführt werden.

Insgesamt kann eine sichere Erklärung für die bemerkenswerten Erhöhungen der Enzymaktivitäten in den Altersgruppen der 45-54 jährigen Männer und der 55-64 jährigen Frauen nicht gegeben werden. Die für eine nicht ausgewählte Population beobachteten Aktivitätserhöhungen können zudem offensichtlich nicht als Folge nur einer Art von Leberschädigung angesehen und die Ursache der Schädigung somit durch eine univariate Auswertung kaum aufgedeckt werden.

Im Gegensatz zu der altersbezogenen Betrachtung können die für alle Frauen und alle Männer und dementsprechend für die Gesamtpopulation außerordentlich hoch liegenden 97,5. Perzentile der untersuchten Enzyme überwiegend als die Folge einer Leberverfettung angesehen werden. Ehrke und Mitarbeiter (60) haben gezeigt, daß in einer nicht ausgesuchten Bevölkerung eine Leberverfettung verschiedenen Grades die mit Abstand häufigste Ursache beobachteter Aktivitätserhöhungen darstellt. Da das Symptom Leberverfettung eine unterschiedliche Ätiologie aufweist, wird dadurch ein monokausaler Zusammenhang nicht unterstellt. Epidemiologisch sind hier insbesondere Übergewichtigkeit (46, 83, 103, 109, 118, 165, 175, 212, 257), Diabetes mellitus (13, 23, 46, 108, 109, 167, 175, 177, 212, 258), chronischer Alkoholmißbrauch (24, 33, 83, 145, 162, 167, 175, 212, 257) und deren Wechselwirkungen anzuführen. Aus den Angaben über bioptisch gesicherte Leberverfettungen (24, 175, 212, 250) läßt sich eine eindeutige alters- oder geschlechtsbezogene Verteilung nicht ableiten. Eine Leberverfettung als Ursache der beobachteten Aktivitätserhöhungen kann deshalb nur die für alle Frauen und alle Männer gefundenen Werte erklären. Während die auffälligen Befunde teilweise auf die ausgeprägte Übergewichtigkeit (s. 3.) bezogen werden können, ist eine Aussage über die Häufigkeit oder Wertigkeit anderer Einflußgrößen nicht möglich.

Die Ergebnisse der γ -Glutamyltransferase (s. Tab. 8) und

der Alanataminotransferase (s. Tab. 14) zeigen, daß wenigstens jeder Zehnte der untersuchten Probanden krankheitsverdächtige und damit kontrollbedürftige Aktivitäten aufweist. Aus diesen Angaben kann aber nicht auf die Prävalenz hepatobiliärer Krankheiten geschlossen werden. Sie beschreiben nur die Teilpopulation, die zum sicheren Ausschluß einer Krankheit nachuntersucht werden sollte. Neben den beiden oben beschriebenen Altersgruppen sind dabei die 35-44 Jährigen sozialmedizinisch besonders sorgfältig zu beobachten, da sich in dieser Altersgruppe bei den Männern auffällige Aktivitätserhöhungen unerwartet oft finden. Bei einem wesentlichen Teil der Probanden sind die Meßwerte wegen der Verteilung der nicht aufgenommenen Werte nur unvollständig. Eine Aussage über die Anzahl der bei einem Probanden beobachteten krankheitsverdächtigen Befunde war deshalb nicht möglich.

Für das Gesamtbilirubin, das Gesamteiweiß und das Albumin lassen sich außer den beschriebenen Alters- und Geschlechtsabhängigkeiten Besonderheiten nicht erkennen. Die vorliegenden Beobachtungen weisen darauf hin, daß diese Merkmale als Suchteste nicht geeignet sind. Unter Berücksichtigung der Sensivität, der durch die Bedingungen der Probennahme möglichen zufälligen Variabilität, der gesamten Fehlerhäufigkeit und der Anzahl auffällig erhöhter Befunde sind nur die γ -Glutamyltransferase und die Alanataminotransferase als Suchteste für hepatobiliäre Erkrankungen zu empfehlen.

4.5. Zusammenfassung

Die zur Bestimmung der Meßgrößen angewandten Methoden sind präzise. Die gesamte Fehlerhäufigkeit liegt teilweise weit unter 5,3% und damit innerhalb des Bereiches, der unter Berücksichtigung des zum Ausschluß von Meßwerten angenommenen Kriteriums zu erwarten ist. Die Ausnahme davon bildet das zur Messung der Aspartataminotransferase verwendete

Verfahren, das inzwischen geändert wurde.

Für die untersuchten Merkmale finden sich überwiegend rechts schiefe Verteilungen, links schiefe Verteilungen werden nur für das Albumin beobachtet. Im Komogoroff-Smirnoff Test wird eine Gauss'sche Verteilung fast immer abgelehnt. Die Auswertung biologischer Meßwerte sollte deshalb mit verteilungsfreien Methoden erfolgen. Logarithmische Transformationen sind methodologisch fragwürdig und wegen des damit verbundenen Aufwandes für umfangreiche Untersuchungen nicht praktikabel.

Da für die Mehrzahl der untersuchten Merkmale Referenzwerte als absolute Bezugsgrößen für die Bewertung nicht bekannt sind, wurden zur Beschreibung die Veränderungen der zentralen 95%, 90% und 80% Bereiche einer Altersgruppe herangezogen. Zur genaueren Abgrenzung auffälliger Befunde gegen alters- oder geschlechtsbedingte Veränderungen wurden zusätzlich verteilungsfreie Konfidenzintervalle verwendet. Die so gewonnenen Aussagen entsprechen den Ergebnissen, die bei Verwendung von Referenzwerten erhalten werden.

Für jedes der untersuchten Merkmale finden sich physiologische Geschlechts- und überwiegend auch Altersunterschiede. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß diese Unterschiede auch bei absolut geringen Konzentrationsänderungen von Bedeutung sind. Alters- und Geschlechtsunterschiede müssen daher gerade im Hinblick auf die frühzeitige Erkennung von Leberschädigungen und chronischen Leberkrankheiten bei der Bewertung berücksichtigt werden.

Insgesamt weist wenigstens jeder Zehnte der untersuchten Probanden krankheitsverdächtige und damit kontrollbedürftige Befunde auf. Die Altersgruppen der 45-54 jährigen Männer und der 55-64 jährigen Frauen sind dabei besonders auffäl-

lig. Da sich krankheitsverdächtige Befunde zudem für die 35-44 jährigen Männer überraschend oft finden, sollten die jüngeren Altersgruppen auf hepatobiliäre Krankheiten hin sozialmedizinisch sorgfältig untersucht werden.

Auf Grund der vorliegenden Beobachtungen sind von den untersuchten Merkmalen nur die γ -Glutamyltransferase und die Alanataminotransferase als Suchteste für hepatobiliäre Krankheiten zu empfehlen.

Tab. 41

Kolmogoroff-Smirnoff-Test für die Güte der Anpassung.

Die Nullhypothese „Stichprobe entstammt einer normalverteilten Grundgesamtheit“ wird mit der angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit abgelehnt.

	Männer			Frauen				Frauen und Männer			
	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.	35 - 64 J.	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.	35 - 44 J.	45 - 54 J.	55 - 64 J.	35 - 64 J.
GLUTAMYL-TRANSFERASE	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
ALANAT-AMINOTRANSFERASE	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
ASPARTAT-AMINOTRANSFERASE	n.s.	**	**	**	n.s.	n.s.	**	**	**	**	**
ALKALISCHE PHOSPHATASE	n.s.	**	n.s.	**	**	**	**	**	**	**	**
GESAMT-BILIRUBIN	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
GESAMT-EIWEISS	*	n.s.	n.s.	**	*	*	n.s.	**	**	**	**
ALBUMIN	n.s.	**	n.s.	**	n.s.	**	**	**	**	**	**

n.s.: nicht signifikant *: $p < 0,05$

** : $p < 0,01$

Literaturverzeichnis

- (1) Adjarov, D., E.D. Iwanow: Neue Aspekte der klinischen Bedeutung der γ - Glutamyl - Transpeptidasebestimmung im Serum. Acta hepato - gastroenterol. 20: 315-324, 1973
- (2) Agostini, A., B.M. Marasini, R. Stabilini, E. del Ninno, M. Pontello: Multivariate analysis of serum protein assays in chronic hepatitis and postnecrotic cirrhosis. Clin.Chem. 20: 428-429, 1974
- (3) Arvan, D.A., A.Ritz: Measurement of serum albumin by the HABA-dye technique: a study of the effect of free and conjugated bilirubin, of bile acids and of certain drugs. Clin.chim.acta 26: 505-516, 1969
- (4) Aull, J.C., W.M. McCord: Effects of posture and activity on the major fractions of serum protein. Amer.J.Clin. Pathol. 21: 52-55, 1957
- (5) Baer, D.M., R.B. Krause: Spurious laboratory values resulting from simulated mailing conditions. Amer. J.Clin. Pathol. 50: 111-119, 1968
- (6) Bakken, A.F., M.M. Thaler, R. Schmid: Metabolic regulation of heme catabolism and bilirubin production. 1. Hormonal control of hepatic heme oxygenase activity. J.Clin. Invest. 51: 530-536, 1972
- (7) Bang, N.U., K.Iversen, T.Jagt, S.Madsen: Serum glutamic oxalacetic transaminase activity in acute and chronic alcoholism. J.A.M.A. 168: 156-160, 1958
- (8) Barrett, P.V.: Bilirubinemia and fasting. New.Engl.J.Med. 283: 823, 1970

- (9) Barret, P.V.: Hyperbilirubinemia of fasting.
J.A.M.A. 217: 1349-1353, 1971

- (10) Barels, H., H. Putzki: Gamma-glutamyl transferase and cholesterol during anticonvulsive treatment.
Brit.Med.J. 1: 88, 1975

- (11) Batt, A.M., V. Loppinet, J.M. Ziegler, A. Floc'h, G. Siest: Influence of oral contraceptives on the activities of plasmatic enzymes. In: Reference values in human chemistry, Ed: G. Siest, Karger, Basel; 1975, S. 304-308

- (12) Baumann, H.: Festlegung einiger Normal- und pathologischer Bereiche. Med.Klin. 65: 1587-1592, 1970

- (13) Baumgartl, E., H. Steiner: Cholelithiasis, Kohlenhydratstoffwechselstörung und Pathologie des Leberparenchyms. Wien.Klin.Wschr. 82: 50-52, 1970

- (14) Belfrage, P., B. Berg, T. Cronholm, D. Elmqvist, J. Hägerstrand, B. Johansson, P. Nilsson-Ehle, G. Nordén, J. Sjövall, T. Wiebe: Prolonged administration of ethanol to young, healthy volunteers: effects on biochemical, morphological and neurophysiological parameters. Acta med.scand. Suppl. 552: 1-44, 1973

- (15) Belliveau, R.E., J.E. Fitzgerald, D.A. Nickerson: Evaluation of routine profile chemistry screening of all patients admitted to a community hospital. Amer.J.Clin.Pathol. 53: 447-451, 1970

- (16) Bergmeyer, H.U., E. Bernt: Glutamat-oxalacetat-Transaminase. In: Methoden der enzymatischen Analyse, Hrg.: H.U. Bergmeyer, Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße; 3. Auflage, 1974, Band 1, S. 769-775
- (17) Berk, P.D., J.R. Bloomer, R.B. Howe, N.J. Berlin: Constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's Syndrome). An new definition based on kinetic studies with unconjugated radiobilirubin. Amer.J.Med. 49: 296-305, 1970
- (18) Berk, P.D., J.R. Bloomer, R. Howe, T.F. Blaschke, N.J. Berlin: Bilirubin production as a measure of red cell life span. J.Lab.Clin.Med. 79: 364-378, 1972
- (19) Berthelot, P.: Progress report: Mechanisms and prediction of drug-induced liver disease. Gut 14: 332-339, 1973
- (20) Betro, M.G.: Significance of increased alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase activities coincident with normal serum bilirubin. Clin.Chem. 18: 1427-1429, 1972
- (21) Betro, M.G., R.C.S. Oon, J.B. Edwards: Gamma-glutamyl transpeptidase in diseases of the liver and bone. Amer.J.Clin.Pathol. 60: 672-678, 1973
- (22) Betro, M.G., R.C.S. Oon, J.B. Edwards: Gamma-glutamyl transpeptidase and other liver function tests in myocardial infarction and heart failure. Amer.J.Clin.Pathol. 60: 679-683, 1973
- (23) Bloodworth, J.M.B.: Diabetes mellitus and cirrhosis of the liver. Arch.Int.Med. 108: 695-701, 1961

- (24) Böhle, E., W. Erb, W. Siede: Alkohol und Fettleber. Internist 9: 247-255, 1968
- (25) Boehringer Mannheim G.m.b.H.: Packungsprospekt für Analysen-Automaten. γ -GT Farb-Test. 1. Auflage 1973, No. 1173
- (26) Boehringer Mannheim G.m.b.H.: Packungsprospekt für Analysen-Automaten. 1. Auflage 1973, No. 1073/2
- (27) Boone, D.J., J.I. Routh, R. Schrantz: γ -Glutamyl transpeptidase and 5'-nucleotidase. Comparison as diagnostics for hepatic disease. Amer.J.Clin.Pathol. 61: 321-327, 1974
- (28) Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy. New Eng.J.Med. 290: 15-19, 1974
- (29) Böttiger, L.F., L.A. Carlson: Serum glucoprotein concentrations on normal men. Clin.chim.acta 5: 664-671, 1960
- (30) Briggs, M.H., M. Briggs: Effects of oral ethinylestradiol on serum proteins in normal women. Contraception 3: 381-386, 1971
- (31) British Medical Journal: Laxative jaundice. Brit.Med.J. 1: 325, 1972
- (32) British Medical Journal: Oestrogens, lipids and gallstones. Brit.Med.J. 3: 132-133, 1974

- (33) Brunt, P.W., M.C. Kew, P.J. Scheuer, S. Sherlock:
Studies in alcoholic liver disease in Britain.
Gut 15: 52-58, 1974

- (34) Butt, H.R., V.E. Anderson, W.T. Foulk,
A.H. Baggenstoss, L.J. Schoenfield, E.R. Dickson:
Studies of chronic idiopathic jaundice (Dubin-
Johnson syndrome). Gastroenterology 51: 619-630, 1966

- (35) Cain, G.D., G. Mayer, E.A. Jones: Augmentation of
albumin but not fibrinogen synthesis by cortico-
steroids in patients with hepatocellular disease.
J.Clin.Invest 49: 2198-2204, 1970

- (36) Caraway, W.T.: Chemical and diagnostic specifity of
laboratory tests. Effect of hemolysis, lipemia,
anticoagulants, medications, contaminants, and
other variables. Amer.J.Clin.Pathol. 37: 445-464,
1962

- (37) Caraway, W.R., C.W. Kammeyer: Chemical interference
by drugs and other substances with clinical labora-
tory test procedures. Clin.Chim.acta 41: 395-434,
1972

- (38) Carmalt, M.H.B., P. Freeman, A.J.H. Stephens,
T.P. Whitehead: Value of routine multiple blood
tests in patients attending the general practitioner.
Brit.Med.J. 1: 620-623, 1970

- (39) Christian, D.G.: Drug interference with laboratory
blood chemistry determinations. Amer.J.Clin.Pathol.
54: 118-142, 1970

- (40) Claude, J.R., J. Lellouch: A study of several biological parameters measured in a large population of a single profession. In: Reference values in human chemistry. Ed.: G. Siest, Karger, Basel; 1973, S. 88-99
- (41) Clavadetscher, P., H. Weber: Klinische Nebenwirkungen und biochemische Veränderungen unter Ovulationshemmern. Schweiz.Med.Wschr. 103: 231-237, 1973
- (42) Coodley, E.L.: Enzyme diagnosis in hepatic disease. Amer.J.Gastroenterol. 56: 413-419, 1971
- (43) Cook, V.P., N.K. Carter: Nonulity of measurement of serum gamma-glutamyl transpeptidase activities in diagnosis of myocardial disease. Clin.Chem. 19: 774-776, 1973
- (44) Correia, J.P., M.E. Areias, E. Monteiro, M. Granel, F. Madeira: Liver cirrhosis. Clinical experience with 274 unselected cases. Digestion 4: 223-233, 1971
- (45) Cotlove, E., E.K. Harris, G.Z. Williams: Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. 3. Physiological and medical implications. Clin.Chem. 16: 1028-1032, 1970
- (46) Creuzfeldt, W., H. Frerichs, K. Sickinger: Liver diseases and diabetés mellitus. In: Progress in liver diseases, Eds.: H. Popper, F. Schaffner, Grune & Stratton, New York-London, Vol. 3: 371-407, 1970

- (47) Crichlow, R.W., M.H. Seltzer, P.J. Jannetta:
Cholecystitis in adolescents. Amer.J.Dig.Dis. 17:
68-72, 1972

- (48) Cunnik, W.R., J.B. Cromie, E.F. Beach, F. Seltzer,
J. Tobin, S. Culberson: Biochemical profiles in a
healthy employee population: distribution of values
classified by age and sex. Advances in automated
analysis, Technicon internat. congress 1969; 3:
85-88

- (49) Cutler, J.L., M.F. Collen, A.B. Siegelaub,
R. Feldmann: Normal values for multiphasic screening
blood chemistry. Advances in automated analysis,
Technicon internat. congress 1969; 3: 67-73

- (50) Dale, E., S.H. Spivey: Serum proteins of women
utilizing combination oral or long-acting injectable
progestional contraceptives. Contraception 4:
241-251, 1971

- (51) Davidson, D.C., W.B. McIntosh, J.A. Ford:
Assessment of plasma glutamyl transpeptidase activity
and urinary glucaric acid excretion as indices of
enzyme induction. Clin.Sci.Molec.Med. 47: 279-283,
1974

- (52) Devenyi, P., J. Rutherford, G. Sereny, J.S. Olin:
Clinical diagnosis of alcoholic fatty liver.
Amer.J.Gastroenterol. 54: 597-602, 1970

- (53) Dinio, R.C., G. Ramirez, H.C. Pribor: Pattern
recognition of SMA 12 values as a diagnostic tool.
Advances in automated analysis, Technicon internat.
congress 1970; 1: 202-209

- (54) Doumas, B.T., B.W. Perry, E.A. Sasse,
J.V. Straumfjord: Standardization in bilirubin
assays: evaluation of selected methods and stability
of bilirubin solutions. Clin.Chem. 19: 984-993, 1973

- (55) Dunn, G.D., P. Hayes, K.J. Breen, S. Schenker:
The liver in congestive heart failure: a review.
Amer.J.Med.Sci. 265: 174-189, 1973

- (56) Dybkaer, R.: Production and presentation of reference
values. In: Reference values in human chemistry.
Ed.: G. Siest, Karger, Basel; 1973, S. 2-12

- (57) Dybkaer, R., R. Gräsbeck: Editorial: Theory of
reference values. Scand.J.Clin.Lab.Invest. 32: 1-7,
1973

- (58) Eggstein, M.: Bewertung von Felduntersuchungen mit
intermedizinschen Maßstäben. Arbeits-, Sozial- und
Präventivmedizin 8: 10-15, 1973

- (59) Eghøj, K.N., E. Juhl: Factors determinating liver
damage in chronic alcoholics. Scand.J.Gastroent. 8:
505-512, 1973

- (60) Ehrke, D., H. Friedemann, G. Wittstock, H. Balzer,
G. Bohnensack, J. Depersdorff, H.-J. Thiele,
H. Storm: Sternberg 70' - Modell einer Vielfach-
reihenuntersuchung. 9. Mitteilung: Suchprogramm
für chronische Lebererkrankungen. Dtsch.Ges.wesen 29:
2038-2044, 1974

- (61) Eisenberg, K., H. Ortman: Gamma-Glutamyl-
Transpeptidase-Aktivität bei Lebererkrankungen.
Med.Klin. 68: 798-804, 1973

- (62) Eisenberg, S., M.F. Camp, M. Horn: Effect of posture and position of the venous sampling site on the hematocrit and serum protein concentration. J.Lab.Clin.Med. 61: 755-760, 1963
- (63) Elking, M.P., H.F. Kabat: Drug induced modifications of laboratory test values. Amer.J.Hosp.Pharm. 25: 485-519, 1968
- (64) Elveback, L.R.: How high is high? A proposed alternative to the normal range. Mayo Clin.Proc. 47: 93-97, 1972
- (65) Elveback, L.R., C.L. Guillier, F.R. Keating: Health, normality and the ghost of Gauss. J.A.M.A. 211: 69-75, 1970
- (66) Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie: Standardisierung von Methoden zur Bestimmung von Enzymaktivitäten in biologischen Flüssigkeiten. Z.klin.Chem. 8: 658-660, 1970
- (67) Exton-Smith, A.N.: Physiological aspects of aging: relationship to nutrition. Amer.J.Clin.Nutr. 25: 853-859, 1972
- (68) Fawcett, J.K., V. Wynn: Effects of posture on plasma volume and some blood constituents. J.Clin.Path. 13: 304-310, 1960
- (69) Feissli, S., G. Forster, G. Laudahn, E. Schmidt, F. W. Schmidt: Normalwerte und Alterung von Hauptketten-Enzymen im Serum. Klin.Wschr. 44: 390-396, 1966

- (70) Feldmann, H.U., R. Pfeiffer, H. Hirche: Zur Hormon-abhängigkeit der γ -Glutamyl-Transpeptidase. Dtsch. med.Wsch. 99: 1171-1174, 1974
- (71) Fenuku, R.I.A., A.K. Foli: Variations in total alkaline phosphatase activity with age and sex in adult and adolescent ghanaians. Clin.chim.acta 60: 303-306, 1975
- (72) Files, J.B., H.J. van Peenen, D.A.B. Lindberg: Use of "normal range" in multiphasic testing. J.A.M.A. 205: 684-688, 1968
- (73) Fischer, M.G., B. Weiss, A. Babar: Recurrent jaundice induced by oxyphenisatin. Amer.J.Gastro-enterol. 58: 58-65, 1972
- (74) Fishman, W.H.: Perspectives on alkaline phosphatase isoenzymes. Amer.J.Med. 56: 617-650, 1974
- (75) Fishman, W.H., N.K. Ghosh: Isoenzymes of human alkaline phosphatase. Adv.Clin.Chem. 10: 255-370, 1967
- (76) Flynn, F.V.: Demographic differences. Scand.J.Clin.Lab.Invest., Vol. 29, Suppl. 126: 19.7, 1972 (Abstract)
- (77) Flynn, F.V., K.A.J. Piper, P. Gracia-Webb, K. McPherson, M.J.R. Healy: The frequency distributions of commonly determined blood constituents in healthy blood donors. Clin.chim.acta 52: 163-171, 1974

- (78) Fotino, S.: Elevation of serum alkaline phosphatase in severe pyelonephritis and obstructive nephropathy. Nephron 12: 197-210, 1974

- (79) Frank, H.A., M.H. Carr: "Normal" serum electrolytes with a note on seasonal and menstrual variation. J.Lab.Clin.Med. 49: 246-252, 1957

- (80) Franken, F.H., W.H. Schilling, D. Amelung: Zur Frage der posthepatitischen Hyperbilirubinämie. In: Ikterus, Hrg.: K. Beck, Schattauer Verlag, Stuttgart; 1968, S. 183-186

- (81) Frederik, W.S.: Medical quality control in a computerized multiphasic health screening system. Advances in automated analysis, Technicon internat. congress 1972, 2: 69-75

- (82) Friedemann, H., D. Ehrke, P. Straach, H.-J. Thiele: Sternberg 70' - Modell einer Vielfachreihenuntersuchung. 11. Mitteilung: Multivariate Auswertung zur Optimierung der Parameterpalette für chronische Lebererkrankungen. Dtsch.Ges.wesen 30: 799-806, 1975

- (83) Fritsch, W.P., H. Förster, H.J. Knieriem, W. Rick, T.U. Hausamen: Laboratoriumsdiagnostik bei Fettleber. Med.Welt 23: 1820-1821, 1972

- (84) Fuchs, T., H. Immich: Vergleichende Untersuchungen des elektrophoretischen Verhaltens der Serumweißkörper bei verschiedenen, diagnostisch gesicherten Leberkrankheiten in einem Untersuchungskollektiv von 913 Patienten. Med.Welt 20: 599-610, 1970

- (85) Galteau, M.M., G. Siest: Variations of plasmatic enzymes produced by exercise. In: Reference values in human chemistry, Ed. G. Siest, Karger, Basel; 1973, S. 223-231

- (86) Galteau, M.M., G. Siest, M. Boura: Un effort limité peut-il modifier les valeurs de référence des paramètres sanguins? Clin.chim.acta 55: 353-357, 1974

- (87) Ganrot, P.O.: Variation of the concentrations of some proteins in normal adults, in pregnant women and in newborns. Scand.J.Clin.Lab.Invest. 29, Suppl. 124: 83-88, 1972

- (88) Gastroenterology: Prevalence and significance of digestive disease. Panel 1. Gastroenterology 68: 1351-1371, 1975

- (89) Gerhardt, W., M.L. Nielsen, O.V. Nielsen, J.S. Olsen, B.E. Statland: Clinical evaluation of routine measurement of liver and bone alkaline phosphatases in human serum. Clin.chim.acta 53: 291-297, 1974

- (90) Giggelberger, H.: Zur Klinik der Lebercirrhose. Acta hepato-splend. 16: 34-46, 1969

- (91) Gjone, E., J.P. Blomhoff, S. Ritland, K. Elgjo, G. Husby: Laxative-induced chronic liver disease. Scand.J.Gastroenterol. 7: 395-402, 1972

- (92) Goldberg, D.M., D.A. Winfield: Relationship of serum enzyme activities to demographic variables in a healthy population. Clin.chim.acta 54: 357-368, 1974

- (93) Gräsbeck, R.: Types of reference groups. 8th International Congress on Clinical Chemistry, Scand.J.Clin.Lab.Invest. 29, Suppl. 126: 19.2, 1972 (Abstract)
- (94) Gräsbeck, R., J.Felman: Editorial: Normal values and statistics. Scand.J.Clin.Lab.Invest. 21: 193-195, 1968
- (95) Green, S., F. Cantor, N.R. Inglis, W.H. Fishman: Normal serum alkaline phosphatase isoenzymes examined by acrylamid and starch gel electrophoresis and by isoenzyme analysis using organ-specific inhibitors. Amer.J.Clin.Pathol. 57: 52-64, 1972
- (96) Greene, C.H.: Differential diagnosis of jaundice. A statistical study of nine hundred twenty-six cases. J.A.M.A. 171: 1780-1783, 1959
- (97) Grindler, E.M.: Calculation of normal ranges by methods used for resolution of overlapping gaussian distributions. Clin.Chem. 16: 124-128, 1970
- (98) Grindler, E.M.: Some nonparametric statistical tests for quick evaluation of clinical data. Clin.Chem. 21: 309-314, 1975
- (99) Gronwall, R., A.S. Mia: Fasting hyperbilirubinemia in horses. Amer.J.Dig.Dis. 17: 473-476, 1972
- (100) Groote, de J.: Jaundice in chronic hepatitis and cirrhosis of the liver. In: Ikterus, Hrg.: K. Beck, Schattauer Verlag, Stuttgart; 1968, S. 171-176

- (101) Gros, H.: Zur Häufigkeit von Ikterus und Cholestase bei chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen. In: Ikterus, Hrg.: K. Beck, Schattauer Verlag, Stuttgart; 1968, S. 177-178
- (102) Grüntzig, A., M. Blohmke, R. Depner, W. Koschorrek, O. Stelzer: Alkoholverbrauch und soziale, physiologische und medizinische Daten. Zschr.f.Praeventivmedizin 15: 1-10, 1970
- (103) Gunn, A., N. Keddie: Some clinical observations on patients with gallstones. Lancet 2: 239-241, 1972
- (104) Harris, E.K., D.L. DeMets: Effects of intra- and interindividual variation on distribution of single measurements. Clin.Chem. 18: 244-249, 1972
- (105) Harris, E.K., D.L. DeMets: Estimation of normal ranges and cumulative proportions by transforming observed distributions to gaussian form. Clin.Chem. 18: 605-612, 1972
- (106) Harris, E.K., P. Kanofsky, G. Shakarji, E. Cotlove: Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. 2. Estimating biological components of variation. Clin.Chem.16: 1022-1027, 1970
- (107) Haug, H., G. Dorlöchter, G. Hermann: Der Einfluß von Pharmaka auf Autoanalyser-Tests. Diagnostik 5: 85-88, 1972
- (108) Hausamen, L., R. Schubotz, H. Born, H. Kaffarnik: Kohlenhydrattoleranz und Insulinsekretion bei Patienten mit Leberzellverfettung. Schweiz.med.Wschr. 103: 1002-1007, 1973

- (109) Heaton, K.W.: The epidemiology of gallstones and suggested aetiology. Clinics in Gastroenterology 2: 67-83, 1973
- (110) Herrera, L.: The precision of percentiles in establishing normal limits in medicine. J.Lab.Clin. Med.52: 34-42, 1958
- (111) Hoffenberg, R., E. Black, J.F. Brock: Albumin and y-globulin tracer studies in protein depletion states. J.Clin.Invest. 45: 143-152, 1966
- (112) Hoffmann, R.G.: Statistics in the practice of medicine. J.A.M.A. 185: 864-878, 1963
- (113) Hoffmeister, H.: Automatisierte Laboruntersuchungen im Rahmen der Gesundheitsvorsorge. Bundesgesundheitsblatt 14: 285-293, 1971
- (114) Hoffmeister, H.: Das biochemische Profil in der Präventivmedizin. Chem.Rundschau 26: 2-7, 1973
- (115) Hoffmeister, H., B. Junge: Ein Qualitätskontrollsystem für Screening-Untersuchungen mit den Vielfach-Analysatoren SMA 12/60 und SMA 6/60. Med.Labor. 28: 93-109, 1975
- (116) Hohnadel, D.C., J.C. Dufty, E.O. Godbold, G. Hillman, I.H. Pomper, F.H. Reid, F.W. Sunderman jr.: Frequency distributions of results of chemical analysis in multitest profiles of adults, categorized according to age and sex. Advances in automated analysis, Technicon international congress 1970; 1: 271-279

- (117) Hønger, P.E., N. Rossing: Albumin metabolism and oral contraception. Clin.Sci. 36: 41-45, 1969
- (118) Horn, G.: Ovserations on the aetiology of cholelithiasis. Brit.med.J. 2: 732-737, 1956
- (119) Husen van, N., U. Gerlach: Über die Aktivitätserhöhung der unspezifisch lipoproteidgebundenen alkalischen Phosphatase im menschlichen Serum. Clin.chim.acta 53: 91-99, 1974
- (120) Idéo, G., A. Morganti, N. Dioguardi: γ -Glutamyl transpeptidase: a clinical and experimental study. Digestion 5: 326-336, 1972
- (121) Insunza, J., H. Iturriaga, G. Ugarte, H. Altschiller: Clinical and histological liver abnormalities in alcoholics. Acta hepato-splen. 18: 460-470, 1971
- (122) Jacobs, W.L.W.: γ -Glutamyl-transpeptidase in diseases of the liver, cardiovascular system and diabetes mellitus. Clin.chim.acta 38: 419-434, 1972
- (123) Jorke, D., G. Henchel: Vorkommen von Hyperalbuminämie und ihre klinischen Beziehungen. Klin.Wschr. 34: 907-910, 1956
- (124) Jorke, D., H. Taeschner, M. Wagner, M. Reinhardt: Katamnestische Untersuchungen von Patienten eines Lebersanatoriums mit chronischen Lebererkrankungen. Zschr.inn.Med. 29: 580-587, 1974
- (125) Juel, R., S.N. Curry: Stability of gamma glutamyl-transferase in serum. Clin.Chem. 20: 914-915, 1974

- (126) Kaffarnik, H., W.D. Gassel, H. Lehnert, J. Schneider, P. Zöfel, J.G. Meyer-Bertenrath, R. Karszina: Befunde verschiedener Blutwerte unter Ovulations-hemmern. Münch.Med.Wschr. 113: 757-762, 1971
- (127) Kaffarnik, H., W. Gross, R. Juchems: Über die Treff-sicherheit von Laboruntersuchungen in der Diagnostik der Fettleber, Münch.Med.Wschr. 109: 199-200, 1967
- (128) Kaplan, M.M.: Alkaline phosphatase. Gastroenterology 62: 452-468, 1972
- (129) Kaplan, M.M., H.L. Brensilver: Significance of elevated alkaline phosphatase in serum. Gastroenterology 68 (4,2): 1078, 1975 (Abstract)
- (130) Kaplowitz, N., N.D.C. Finlayson, P. Walmsley, N. Thurnherr, N.B. Javitt: Hepatobiliary diseases associated with serum antimitochondrial antibody. Amer.J.Med. 54: 725-730, 1973
- (131) Kathke, N.: Erfahrungen mit der Gamma-Glutamyl-Transpeptidase bei ambulanten Untersuchungen. Münch.Med.Wschr. 114: 1151-1153, 1972
- (132) Keating, F.R., J.D. Jones, L.R. Elveback, R.V. Randall: The relation of age and sex to distribution of values in healthy adults of serum calcium, inorganic phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase, total proteins, albumin, and blood urea. J.Lab.Clin.Med. 73: 825-834, 1969

- (133) Kelman, L., S.J. Saunders, L. Frith, S. Wicht, A. Corrigal: Effects of dietary protein restriction on albumin synthesis, albumin catabolism, and the plasma aminogram. *Amer.J.Clin.Nutr.* 25: 1174-1178, 1972
- (134) Kirsch, R.E., L.O'C. Frith, R.H. Stead, S.J. Saunders: Effect of alcohol on albumin synthesis by the isolated rat liver. *Amer.J.Clin.Nutr.* 26: 1191-1194, 1973
- (135) Kley, S., R. Kley: Serum- γ -Glutamyl-Transpeptidase, Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase und Australia (SH)-Antigen-Antikörper-Bestimmung bei der Auswahl von Blutspendern. *Dtsch.med.Wschr.* 98: 1646-1651, 1973
- (136) Knox, F.G., E.G. Schneider: Effect of plasma protein concentration on glomerular and tubular function. *Nephron* 13: 67-81, 1974
- (137) Kokot, F., Z. Sledzinski: Die γ -Glutamyltransferase. *Z.klin.Chem.Klin.Biochem.* 12: 374-384, 1974
- (138) Konttinen, A., G. Härtel, A. Lonhiga: Multiple serum enzyme analysis in chronic alcoholics. *Acta med. scand.* 188: 257-264, 1970
- (139) Konttinen, A., V. Hupli, K. Salmenkivi: The diagnosis of hepatobiliary diseases by serum enzyme analysis. *Acta med.scand.* 189: 529-535, 1971
- (140) Kossmann, K.T., J. Viering, M. Neumann: Haltbarkeit von Serumbestandteilen unter thermischer und thermisch-mechanischer Belastung. *Ärzt.Lab.* 21: 129-135, 1975

- (141) Kramer, K., L. Kuller, R. Fisher: The increasing mortality attributed to cirrhosis and fatty liver in Baltimore (1957-1966). *Ann.Intern.Med.* 69: 273-282, 1968

- (142) Kryszewski, A.J., G. Neale, J.B. Whitfield, D.W. Moss: Enzyme changes in experimental biliary obstruction. *Clin.chim.acta* 47: 175-182, 1973

- (143) Lamy, J., M.C. Baglin, J.P. Ferrant, J. Weill: Emploi de la mesure de la γ -glutamyltranspeptidase sérique pour contrôler le succès des curés de désintoxication anti-alcoolique. *Clin.chim.acta* 60: 103-107, 1975

- (144) Laudahn, G., E. Hartmann, E.M. Rosenfeld, H. Weyer, H.W. Muth: Normalwerte der Serum-Transaminasen bei Verwendung substratoptimierter Testansätze zur Aktivitätsmessung. *Klin.Wschr.* 48: 838-847, 1970

- (145) Leibach, W.K.: Leberschäden bei chronischem Alkoholismus. 2. Klinisch-chemische Ergebnisse. *Acta hepato-splen.* 13: 334-349, 1966

- (146) Leonard, P.J.: The effect of age and sex on biochemical parameters in blood of healthy human subjects. In: *Reference values in human chemistry*, Ed.: G.Siest, Karger, Basel; 1973, S. 134-140

- (147) Leto, S., M.J. Yiegst, C.H. Barrows: The effect of age and protein deprivation on the sulfhydryl content of serum albumin. *J.Gastroenterol.* 25: 4-8, 1970

- (148) Levin, G.E., C.K. McPherson, P.M. Fraser, D.N. Baron:
Long-term variation in plasma activities of aspartate
transaminase and alkaline phosphatase in health.
Clin.Sci. 44: 185-196, 1973
- (149) Levine, R.A., G. Klatskin: Unconjugated hyper-
bilirubinemia in the absence of overt hemolysis.
Amer.J.Med. 36: 541-552, 1964
- (150) Lieber, C.S.: Liver disease and alcohol: fatty liver,
alcoholic hepatitis, cirrhosis and their inter-
relationships. Ann.N.Y.Acad.Sci. 252: 63-84, 1975
- (151) Liewendahl, K., K.O. Schauman: Statistical evaluation
of liver scanning in combination with liver function
tests. Acta med.scand. 192: 395-400, 1972
- (152) Lilliefors, H.W.: On the Kolmogorov-Smirnov test for
normality with mean and variance unknown.
J.Amer.Statist.Ass. 62: 399-402, 1967
- (153) Linneke, P., H. Hoffmann, D. Ehrke, P. Lazarus:
Plasmaenzymaktivitäten bei Lebererkrankungen unter
normierter körperlicher Belastung. Zschr.inn.Med.
23: 11-14, 1973
- (154) Little, A.J., R.B. Williams, S.D. Parker,
R.B. Payne: The derivation of biochemical normal
ranges from a hospital outpatient population.
Clin.chim.acta 57: 91-95, 1974
- (155) London, J.W., R. Yarrish, L.D. Dzubow, D. Garfinkel:
Computer simulation and optimization, as exemplified
by the enzyme-coupled aminotransferase (transaminase)
assays. Clin.Chem. 20: 1403-1407, 1974

- (156) Ludwigsen, B., A. Taylor: Profile studies on the population of Western South Carolina. Advances in automated analysis, Technicon internat.congress 1969, 3: 15-22
- (157) Lukasik, S., R. Richterich, J.-P. Colombo: Der diagnostische Wert der alkalischen Phosphatase, der Leucinaminopeptidase und der γ -Glutamyl-Transpeptidase bei Erkrankungen der Gallenwege. Schweiz.med. Wschr. 98: 81-83, 1968
- (158) Lum, G., S.R. Gambino: Serum γ -glutamyl transpeptidase activity as an indicator of disease of liver, pancreas or bone. Clin.Chem. 18: 358-362, 1972
- (159) Lyngbye, J., J. Krøll: Quantitative immunoelectrophoresis of proteins in serum from a normal population: season-, age-, and sex-related variations. Clin.Chem. 17: 495-500, 1971
- (160) MacDonald, W.C., H.E. Taylor, F.R.C. Johnstone, G.C. Walsh, A. Bogoch: Fatty liver. In: Gastroenterology, Ed.: A.Bogoch, McGraw-Hill; 1973, S. 782-789
- (161) MacSween, R.N.M., C.H.W. Horne, A.J. Moffat, H.M. Hughes: Serum protein levels in primary biliary cirrhosis. J.Clin.Path. 25: 789-792, 1972
- (162) MacSween, R.N.M., A.R. Scott: Hepatic cirrhosis: a clinico-pathological review of 520 cases. J.Clin.Path. 26: 936-942, 1973
- (163) Mainland, D.: Normal values in medicine. Ann.N.Y.Acad.Sci. 161: 527-537, 1969

- (164) Mainland, D.: Remarks on clinical "norms".
Clin.Chem. 17: 267-274, 1971
- (165) Manes, J.L., H.B. Taylor, G.B. Starkloff:
Relationship between hepatic morphology and clinical
and biochemical findings in morbidly obese patients.
J.Clin.Path. 26: 776-783, 1973
- (166) Martin, J.V., P.B. Gray, D.M. Goldberg: Pitfalls in
assay and interpretation of serum gammaglutamyl
transpeptidase activity. Clin.chim.acta 61:
99-101, 1975
- (167) Massarrat, S., G. Jordan, G. Sahrhage, G. Korb,
J.C. Bode, W. Dölle: Five-year follow-up study of
patients with nonalcoholic and nondiabetic fatty
liver. Acta hepato-gastroenterol. 21: 176-186, 1974
- (168) Mayr, K.: Die γ -Glutamyltranspeptidase in der klini-
schen Diagnose. Wien.klin.Wschr. 85: 83-87, 1973
- (169) Mayr, K.: Gamma-Glutamyl-Transpeptidase-Aktivität
im Serum. Ärztl.Lab. 20: 325-330, 1974
- (170) Meister, A.: The γ -glutamyl cycle.
Ann.Intern.Med. 81: 247-253, 1974
- (171) Meister, A.: Glutathione; metabolism and function via
the γ -glutamyl cycle. Life sciences 15: 177-190, 1974
- (172) Metropolitan Life Insurance Company: Statistical
bulletin, 40(1959). In: Documenta Geigy, Wissen-
schaftliche Tabellen, 7.Auflage, Basel 1968, S. 701

- (173) Michie, D.D., R.W. Booth, M. Conley, H.J. McGuire:
The effect of quick freezing on the preservation of
selected serum enzyme activities. Amer.J.Clin.Pathol.
52: 329-334, 1969
- (174) Miyanda, D.S., V. Baysinger, S. Notrica,
R.M. Nakamura: Albumin quantitation by dye binding
and salt fractionation techniques. Clin.Chem. 18:
52-56, 1972
- (175) Mörl, M., R. Nilius, L. Otto: Fettleber und Lebens-
alter. Z.Alternsforsch. 26: 379-382, 1973
- (176) Musa, B.U., R.P. Doe, U.S. Seal: Serum protein
alterations produced in women by synthetic estrogens.
J.Clin.Endocr. 27: 1463-1469, 1967
- (177) Müting, D., N. Lackas, H. Reikowski, S. Richmond:
Lebercirrhose und Diabetes mellitus. Dtsch.med.Wschr.
91: 1433-1437, 1966
- (178) Nilius, R., J.E. Peters, W. Farr, A. Gründig,
L. Otto, H.-J. Busse, B. Zipprich, R. Eismann,
E. Mantel: Enzymatische Parameter bei der Diagnostik
der Fettleber. 8.Tagungsbericht der Gesellschaft
für Innere Medizin der DDR. In: Z.Ges.inn.Med. 28:
268-270, 1973
- (179) Nilsson, S.: Gallbladder disease and sex hormones.
Acta Chir.Scand. 132: 275-279, 1966
- (180) O'Carroll, D., B.E. Statland, B.W. Steele, M.D. Burke:
Chemical inhibition method for alkaline phosphatase
isoenzymes in human serum. Amer.J.Clin.Pathol. 63:
564-572, 1975

- (181) O'Halloran, M.W., J. Studley-Ruxton, M.L. Wellby:
A comparison of conventionally derived normal ranges
with those obtained from patients' results.
Clin.chim.acta 27: 35-46, 1972
- (182) O'Kell, R.T., J.R. Elliott: Development of normal
values for use in multitest biochemical screening
of sera. Clin.Chem. 16: 161-165, 1970
- (183) Oldershausen von, H.F., M. Eggstein, U. Dold,
K. Knörr: Ikterus bei intrahepatischer Cholestase
nach Gaben von antikonzeptionellen Steroiden.
Dtsch.med.Wschr. 90: 1290-1294, 1965
- (184) O'Malley, K., J. Crooks, E. Duke, J.H. Stevenson:
Effect of age and sex on drug metabolism.
Brit.med.J. 3: 607-609, 1971
- (185) Oratz, M., M.A. Rothschild, S.S. Schreiber: Protein
synthesis in the hepatocyte. Ann.N.Y.Acad.Sci. 252:
51-62, 1975
- (186) Page, J.H., M. Moinuddin: The effect of venous
occlusion on serum cholesterol and total protein
concentration - A warning. Circulation 25: 651-652,
1962
- (187) Pashley, D.H., G.S. Schuster, M.M. Sharawy: Some
drugs and other substances that interfere with
protein determination. Clin.Chem. 19: 263-265, 1973
- (188) Pearlman, F.C., R.T.Y. Lee: Detection and measure-
ment of total bilirubin in serum, with use of sur-
factants as solubilizing agents. Clin.Chem. 20:
447-453, 1974

- (189) Pearson, A.J.G., J.M. Grainger, P.J. Scheur,
McIntyre: Jaundice due to oxyphenisatin. Lancet 1:
994-996, 1971
- (190) Peenen, van H.J., J.B. Files: The effect of
medication on laboratory test results. Amer.J.Clin.
Pathol. 52: 666-670, 1969
- (191) Peters jr., T.: Serum albumin.
Adv.Clin.Chem. 13: 37-111, 1970
- (192) Peters, J.E., L. Otto, C.A. Gründig, R. Nilius,
B. Zipprich, R. Eismann, H.J. Busse, H. Thulin,
G. Müller: Wertigkeit der Stauungsenzyme bei Leber-
und Gallenwegserkrankungen. 8.Tagungsbericht der
Gesellschaft für Innere Medizin der DDR. In:
Z.Ges.inn.Med. 28: 273-279, 1973
- (193) Petzold, H., R. Rogos: Chronische Lebererkrankun-
gen mit negativen Laboratoriumsbefunden.
Zschr.inn.Med. 30: 403-404, 1975
- (194) Pipberger, H.V., M.A. Schneiderman, J.D. Klingeman:
Editorial: The love-at-first sight effect in
research. Circulation 38: 822-825, 1968
- (195) Plant, J.C.D., J. Percy, T. Bates: Incidence of
gallbladder disease in Canada, England, and France.
Lancet 2: 249-251, 1973
- (196) Posen, S.: Turnover of circulating enzymes.
Clin.Chem. 16: 71-84, 1970

- (197) Putnam, F.W.: Alpha, beta, gamma, omega? The past, present and future of plasma proteins. In: Protides of biological fluids, Ed.: H. Peeters, Pergamon Press, 21: 3-18, 1973
- (198) Ramsöe, K., N. Tygstrup, P. Winkel: The redundancy of liver tests in the diagnosis of cirrhosis estimated by multivariate statistics. Scand.J.Clin. Lab.Invest 26: 307-312, 1970
- (199) Reed, A.H., D.C. Cannon, J.W. Winkelman, Y.P. Bhasin, R.J. Henry, V.J. Pileggi: Estimation of normal ranges from a controlled sample survey. 1. Sex- and age-related influence on the SMA 12/60 screening group tests. Clin.Chem. 18: 57-66, 1972
- (200) Reed, A.H., R.J. Henry, W.B. Mason: Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. Clin.Chem. 17: 275-284, 1971
- (201) Reed, A.H., G.T. Wu: Evaluation of a transformation method for estimation of normal range. Clin.Chem. 20: 576-581, 1974
- (202) Reichmann, J., B.Wohlgemuth, C.F. Schwokowski: Leberschäden beim Gallensteinleiden. Zschr.inn.Med. 28: 327-330, 1973
- (203) Reynolds, J.D.H., R.D. Wilber: Chronic active hepatitis associated with oxyphenisatin. Amer.J.Gastroenterol. 57: 566-570, 1972
- (204) Reynolds, T.B., R.L. Peters, S. Yamada: Chronic active and lupoid hepatitis caused by a laxative, oxyphenisatin. New Engl.J.Med. 285: 813-820, 1971

- (205) Rhone, D.P., F.M. Mizuno: Profiles of alkaline phosphatase isoenzymes in serum using cellulose acetate electrophoresis and organ specific inhibitors. Amer.J.Clin.Pathol. 59: 531-541, 1973
- (206) Richman, S.M., A.J. Delman, D. Grob: Alterations in indices of liver function in congestive heart failure with particular reference to serum enzymes. Amer.J.Med. 30: 211-225, 1961
- (207) Rick, W., W.-P. Fritsch, G. Szasz: Fortschritte der klinischen Enzymologie. Dtsch.Med.Wschr. 97: 1828-1834, 1972
- (208) Roberts, L.B.: The normal ranges, with statistical analysis for seventeen blood constituents. Clin.chim.acta 16: 69-78, 1967
- (209) Röcker, L., H.M. Schmidt, B. Junge, H. Hoffmeister: Orthostasebedingte Fehler bei Laboratoriumsbefunden. Med.Labor. 28: 267-275, 1975
- (210) Rosalki, S.B., D. Rau: Serum γ -glutamyl transpeptidase activity in alcoholism. Clin.chim.acta 39: 41-47, 1972
- (211) Rosalki, S.B., D. Tarlow, D. Rau: Plasma gamma-glutamyl transpeptidase elevation in patients receiving enzyme-inducing drugs. Lancet 1: 376-377, 1971
- (212) Rösch, D., J. Weise: Vergleichende Untersuchungen bei Fettlebern verschiedener Ätiologie und Stadien hinsichtlich der Klinik und Funktionsdiagnostik. Acta hepato-splen.18:104-119, 1971

- (213) Roth, M.: Alkaline phosphatase. In: Clinical Biochemistry, Principles and Methods; Eds.: H.Ch. Curtius, M. Roth; de Gruyter, Bln.-N.Y.; 1974, S.1164-1167
- (214) Rothschild, M.A., M. Oratz, S.S. Schreiber: Albumin synthesis. New Engl.J.Med. 286: 748-757, 1972
- (215) Rothschild, M.A., M. Oratz, S.S. Schreiber: Albumin synthesis. New Engl.J.Med. 286: 816-821, 1972
- (216) Rothschild, M.A., M. Oratz, S.S. Schreiber: Albumin metabolism. Gastroenterology 64: 324-337, 1973
- (217) Rothschild, M.A., M. Oratz, D. Zimmon, S.S. Schreiber, J. Weiner, A.van Caneghem: Albumin synthesis in cirrhotic subjects with ascites studied with carbonate - ¹⁴C. J.Clin.Invest. 48: 344-350, 1969
- (218) Rowe, P.J.E.: Alkaline phosphatase levels in epileptic subjects. Brit.Med.J. 3: 686, 1974
- (219) Rubin, E., C.S. Lieber: Relation of alcoholic liver injury to cirrhosis. Clinics in Gastroenterology 4: 247-272, 1975
- (220) Rutenberg, A.M., J.A. Goldbarg, E.P. Pineda: Serum y-glutamyl transpeptidase activity in hepatobiliary pancreatic disease. Gastroenterology 45: 43-48, 1963
- (221) Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden. Springer Verlag Bln.-Hdg.-N.Y.; 3. Auflage, 1972, S. 230-235

- (222) Salzer, G.M.: Zur Epidemiologie der Cholelithiasis. Acta hepato-splen. 17: 65-74, 1970
- (223) Sammour, M.B., W.N. Ibrahim, A. Shaker: A three-year study of liver function during long-acting pro-gestogenestrogen administration. Contraception 7: 403-411, 1973
- (224) Schlaeger, R., R. Schenzer, R. Kattermann: Serum-Gamma-Glutamyltranspeptidase bei hepatobiliären Erkrankungen. Med.Klin. 67: 521-526, 1972
- (225) Schlenker, E.D., J.S. Feurig, L.H. Stone, M.A. Ohlson, O. Mickelsen: Nutrition and health of older people. Amer.J.Clin.Nutr. 26: 1111-1119, 1973
- (226) Schmidt, E.: γ -Glutamyl-Transpeptidase. Dtsch.med. Wschr. 97: 584, 1972
- (227) Schmidt, W.F.: Enzymbestimmungen zur Diagnose und Verlaufsbeobachtung von Lebererkrankungen. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70: 612-622, 1964
- (228) Schmidt, E., F.W. Schmidt: Enzymmuster menschlicher Gewebe. Klin.Wschr. 38: 957-962, 1960
- (229) Schmidt, E., F.W. Schmidt: Theorie und Praxis der Enzymdiagnostik. Wien.klin.Wschr. 83: 353-360, 1971
- (230) Schmidt, E., F.W. Schmidt: Diagnostische Signifikanz optimierter Enzymaktivitätsbestimmungen. In: Optimierung der Diagnostik, Hrg.: H. Lang, W.Rick, L. Róka, Springer Verlag Bln.-Hdg.-N.Y.; 1973, S. 211-221

- (231) Schmidt, E., F.W. Schmidt: Sinn und Unsinn von Enzymbestimmungen in der Diagnostik. 8. Tagungsbericht der Gesellschaft für innere Medizin der DDR. In: Z.Ges.inn. Med. 28: 254-262, 1973
- (232) Schwartz, M.K.: Interferences in diagnostic biochemical procedures. Adv.clin.chem. 16: 1-45, 1973
- (233) Shamiyeh, F., K. Rendl, A. Haidenthaler: Leberveränderungen bei Gallenblasenerkrankungen. Wien.Med. Wschr. 124: 119-121, 1974
- (234) Sharland, P.E.: Alkaline phosphatase: the isoenzyme pattern in the elderly and changes in total serum levels with age. Clin.chim.acta 56: 189-198, 1974
- (235) Sherlock, S.: The liver in heart failure. Brit.heart J. 13: 273-293, 1951
- (236) Sherlock, S.: The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. In: The liver and its diseases, Eds.: F. Schaffner, S. Sherlock, C.M.Leevy, G. Thieme Verlag, Stgt.; 1974, S. 227-235
- (237) Siest, G., F. Schiele, M.M. Galteau, E. Panek, J. Steinmetz, F. Fagnani, R. Gueguen: Aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activities in plasma: statistical distributions, individual variations, and reference values. Clin.Chem. 21: 1077-1087, 1975

- (238) Sievers, B.U.: Lebercirrhose und Leberkarzinom in 10 Jahren einer Prosektur. Acta hepato-gastroenterol. 20: 490-497, 1973
- (239) Simonson, E.: Principles and pitfalls in establishing normal electrocardiographic limits. Amer.J.Cardiol. 33: 271-276, 1974
- (240) Sollberger, A.: How are biological time series related to the normal value concept? Ann.N.Y.Acad. Sci. 161: 602-625, 1969
- (241) Song, C.S., J. Merkatz, A.B. Rifkind, P.N. Gillette, A. Kappas: The influence of pregnancy and oral contraceptive steroids on the concentration of plasma proteins. Amer.J.Obstet.Gynec. 108: 227-231, 1970
- (242) Stamm, D.: Tagesschwankungen der Normalbereiche diagnostisch wichtiger Blutbestandteile. Verh.dtsch. Ges.inn.Med. 73: 982-989, 1967
- (243) Statland, B.E., H.H. Nishi, D.S. Young: Serum alkaline phosphatase: total activity and isoenzyme determinations made by use of the centrifugal fast analyzer. Clin.chem. 18: 1468-1474, 1972
- (244) Statland, B.E., P. Winkel, H.Bokelund: Serum alkaline phosphatase after fatty meals: the effect of substrate on the assay procedure. Clin.chim.acta 49: 299-300, 1973

- (245) Statland, B.E., P. Winkel, H. Bokelund: Factors contributing to intra-individual variation of serum constituents. 1. Within-day variation of serum constituents in healthy subjects. Clin.Chem. 19: 1374-1379, 1973
- (246) Statland, B.E., P. Winkel, H. Bokelund: Factors contributing to intra-individual variation of serum constituents. 2. Effects of exercise and diet on variation of serum constituents in healthy subjects. Clin.Chem. 19: 1380-1383, 1973
- (247) Statland, B.E., H. Bokelund, P. Winkel: Factors contributing to intra-individual variation of serum constituents. 4. Effects of posture and tourniquet application on variation of serum constituents in healthy subjects. Clin.Chem. 20: 1513-1519, 1974
- (248) Steiger, R.P., A. Roth: Heißt Hyperbilirubinämie krank? Schweiz.med.Wschr. 98: 1675-1677, 1968
- (249) Steinmetz, J., E. Panek, F. Sourieau, G. Siest: Influence of food intake on biological parameters. In: Reference values in human chemistry, Ed.: G. Siest, S. Karger, Basel; 1973, S. 193-200
- (250) Südhoff, H., G. Müller: Das internistische Krankengut eines mittleren Allgemeinkrankenhauses. Med.Welt 22: 1554-1559, 1971
- (251) Sunderman jr., F.W.: Studies of the serum proteins. 4. Recent advances in clinical interpretation of electrophoretic fractionations. Amer.J.Clin.Pathol. 42: 1-21, 1964

- (252) Sweetin, J.C., W.H.S. Thomson: Revised normal ranges for six serum enzymes: further statistical analysis and the effects of different treatments of blood specimens. Clin.chim. acta 48: 49-63, 1973
- (253) Szasz, G.: A kinetic photometric method for serum γ -glutamyl transpeptidase. Clin.Chem. 15: 124-136, 1969
- (254) Szasz, G.: γ -Glutamyl-Transpeptidase. In: Methoden der enzymatischen Analyse, Hrg.: H.U. Bergmeyer, Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße; 3. Auflage, 1974, S. 757-761
- (255) Szasz, G., P. Rosenthal, W. Fritzsche: Die γ -Glutamyl-Transpeptidase-Aktivität im Serum bei hepatobiliären Erkrankungen. Dtsch.med.Wschr. 94: 1911-1917, 1969
- (256) Takeuchi, J., A. Takada, Y. Nakada, K. Ebata: Clinical and experimental studies of liver injury in diabetes mellitus. 1. Clinical studies. Acta hepato-splen. 17: 137-151, 1970
- (257) Thaler, H.: Die Fettleber und ihre Probleme. Internist 7: 21-27, 1966
- (258) Thaler, H.: Relation of steatosis to cirrhosis. Clinics in Gastroenterology 4: 273-280, 1975
- (259) Thefeld, W., H. Hoffmeister, E.-W. Busch, P.U. Koller, J. Vollmar: Referenzwerte für die Bestimmungen der Transaminasen GOT und GPT sowie der alkalischen Phosphatase im Serum mit optimierten Standardmethoden. Dtsch.med.Wschr. 99: 343-351, 1974

- (260) Thomson, W.H.S.: Determination and statistical analysis of the normal ranges for five serum enzymes. Clin.chim.acta 21: 469-478, 1968
- (261) Tolls, R.E., M. Werner, J.V. Hultin, J. Mellecker: Sex and age dependence of seven serum constituents in a large ambulatory population. Advances in automated analysis, Technicon internat.congress 1969, 3: 9-14
- (262) Vido, J., E. Wildhirt: Transaminasen-Aktivität bei chronischer Hepatitis und Lebercirrhose. Münch.med. Wschr. 111: 277-281, 1969
- (263) Wadman, B., E.S. Spencer, J. Werner: Liver cirrhosis in three scandinavian communities. Acta med.scand. 189: 221-230, 1971
- (264) Walker, B.A., L.C. Eze, M.C.K. Tweedie, D.A. Price-Evans: The influence of ABO blood groups, secretor status, and fat ingestion on serum alkaline phosphatase. Clin.chim.acta 35: 433-444, 1971
- (265) Warnes, T.W.: Alkaline phosphatase. Gut 13: 926-937, 1972
- (266) Warren, M.P.: Metabolic effects of contraceptive steroids. Amer.J.Med.Sci. 265: 4-21, 1973
- (267) Wasser, U.J.: Das Gallensteinleiden im Spiegel der Statistik. Langenbecks Arch. Dtsch.Z.Chir. 285: 160-182, 1957
- (268) Watson, D.: Albumin and "total globulin" fractions of blood. Adv.Clin.Chem. 8: 237-303, 1965

- (269) Weeke, B., P.A. Krasilnikoff: A polynomial expression of the serum concentrations of 21 serum proteins from 1 to 93 years of age in normal females and males. In: Protides of biological fluids, Ed.: E. Peeters, Pergamon Press, 18: 173-179, 1970
- (270) Weeke, B., P.A. Krasilnikoff: The concentration of 21 serum proteins in normal children and adults. Acta med.scand. 192: 149-155, 1972
- (271) Weigl, E., H. Bach, D. Krieg: Serumbilirubinwerte in der gesunden Bevölkerung. Med.Klin. 70: 664-669, 1975
- (272) Weiss, P.: Über die Bedeutung der Hyperbilirubinämie bei gesunden Blutspendern. Helv.med.acta 22: 43-61, 1955
- (273) Weißhaar, D., R. Wolfer, E. Gossrau, K.U. Bäcker, B. Schwarz: Normbereiche von γ -Glutamyltranspeptidase und - bei Messung mit substratoptimierten Testansätzen - von SGPT und SGOT. Med.Welt 25: 351-357, 1974
- (274) Werner, M., S.H. Brooks, G. Cohnen: Diagnostic effectiveness of electrophoresis and specific protein assays, evaluated by discriminate analysis. Clin.Chem. 18: 116-123, 1972
- (275) Werner, M., R.E. Tolls, J.V. Hultin, J. Mellecker: Sex and age dependence of serum calcium, inorganic phosphorus, total protein, and albumin in a large ambulatory population. Advances in automated analysis, Technicon internat.congress 1969, 3: 59-65

- (276) Westgard, J.O., M.A. Poquette: Determination of serum albumin with the "SMA 12/60" by a bromcresol green dye-binding method. Clin.Chem. 18: 647-653, 1972
- (277) Whitehead, T.P., A.P. Prior, D.F. Barrowcliff: Effect of rest and activity on the serum protein fractions. Amer.J.Clin.Pathol. 24: 1265-1268, 1954
- (278) Whitfield, J.B., D.W. Moss, G. Neale, M. Orme, A. Breckenridge: Changes in plasma γ -glutamyl transpeptidase activity associated with alterations in drug metabolism in man. Brit.med.J. 1: 316-318, 1973
- (279) Whitfield, J.B., R.E. Pounder, G. Neale, D.W. Moss: Serum γ -glutamyl transpeptidase activity in liver disease. Gut 13: 702-708, 1972
- (280) Wildhirt, E.: Leberschädigung durch Abführmittel. Dtsch.med.Wschr. 97: 1181-1182, 1972
- (281) Wilding, P., J.G. Rollason, D. Robinson: Patterns of change for various biochemical constituents detected in well population screening. Clin.chim.acta 41: 375-387, 1972
- (282) Wilkinson, J.H.: Clinical significance of enzyme activity measurements. Clin.Chem. 16: 882-890, 1970
- (283) Williams, G.Z., D.S. Young, M.R. Stein, E. Cotlove: Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. 1. Objectives, subject selection, laboratory procedures, and estimation of analytic deviation. Clin.Chem. 16: 1016-1021, 1970

- (284) Wilson, S.S., R.A. Guillan, E.V. Hocker: Studies of the stability of 18 chemical constituents of human serum. Clin.Chem. 18: 1498-1503, 1972
- (285) Winkel, P., E. Juhl: Assumptions in linear discriminant analysis. Lancet 2: 435-436, 1971
- (286) Winkel, P., K. Ramsøe, J. Lyngbye, N. Tygstrup: Diagnostic value of routine liver tests. Clin.Chem. 21: 71-75, 1975
- (287) Winkel, P., B.E. Statland, H. Bokelund: Factors contributing to intra-individual variation of serum constituents. 5. Short-term day-to-day and within-hour variation of serum constituents in healthy subjects. Clin.Chem. 20: 1520-1527, 1974
- (288) Winkelman, J.W., D.C. Cannon, V.J. Pileggi, A.H. Reed: Estimation of norms from a controlled sample survey. 2. Influence of body habitus, oral contraceptives, and other factors on values for the normal range derived from the SMA 12/60 screening group of tests. Clin.Chem. 19: 488-491, 1973
- (289) Winkelman, J., S. Nadler, J. Demetriou, V.J. Pileggi: The clinical usefulness of alkaline phosphatase isoenzyme determinations. Amer.J.Clin. Pathol. 57: 625-634, 1972
- (290) Woo, K.B.: Control characteristics of regulatory enzyme systems. 1. Nonlinearities in regulatory enzyme activities. Math.Biosci. 13: 9-31, 1972

- (291) Wooton, A.M., G. Neale, D.W. Moss: Some properties of alkaline phosphatases in parenchymal and biliary tract cells separated from rat liver. Clin.chim.acta 61: 183-190, 1975
- (292) Wu, G.T., S.L. Twomey, R.E. Thiers: Statistical evaluation of method-comparison data. Clin.Chem. 21: 315-320, 1975
- (293) Young, D.S.: Modification of serum enzyme activity by therapeutic drugs. In: Reference values in human chemistry, Ed.: G. Siest, Karger, Basel; 1973, S. 284-291
- (294) Young, D.S.: "Normal laboratory values" (Case records of the Massachusetts General Hospital) in SJ Units. New.Engl.J.Med. 292: 795-802, 1975
- (295) Young, D.S., L.C. Pestaner, V. Gibberman: Effects of drugs on clinical laboratory tests. Clin.Chem. 21 (No. 5), 1975: 242D-244D; 246D-248D; 257D-261D; 266D-269D; 351D-354D
- (296) Zein, M., G. Discombe: Serum gamma-glutamyl transpeptidase as a diagnostic aid. Lancet 2: 748-750, 1970
- (297) Zschoch, H.: Die Häufigkeit von Gallensteinen und ihre Kombination mit anderen Befunden. Dtsch.Zschr. f.Verdaunungs- u. Stoffwechselkrankheiten 24: 145-153, 1964
- (298) Zwirner, K.: Über das Verhalten der Serumtransaminasen nach körperlicher Belastung bei Leberkranken. Acta hepato-splen. 17: 97-103, 1970

Zwischenzeitlich veröffentlicht: Epidemiologische Felduntersuchungen in Hessen, Band 1-3; Schriftenreihe des Bundesministeriums für Jugend, Familie und Gesundheit 1976:

- (299) Bauhöfer, Ch., R. Klesse, M. Pinding, K.W. Tietze: Fragebogenerhebung zu Anamnese, Beschwerden und sozialen Faktoren. Band 1: 42-144
- (300) Fischer-Harriehausen, H.: Ökologie der Untersuchungsorte. Band 1: 22-41
- (301) Klesse, R.: Körpergröße, Körpergewicht und daraus abgeleitete Indizes. Band 2: 147-173
- (302) Thefeld, W., U. Peppler, H. Hoffmeister: Serum-, Blut- und Urinuntersuchungen. Band 2: 291-371

Ergänzung:

- (303) Bergmeyer, H.U., E. Bernt: Glutamat-Pyruvat-Transaminase. In: Methoden der enzymatischen Analyse, Hrg.: H.U. Bergmeyer, Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße; 3. Auflage, 1974, Band 1, S. 785-791
- (304) Gambino, S.R., H. Schreiber: The measurement and fractionation of bilirubin on the AutoAnalyzer by the method of Jendrassik and Grof. Automation in analytical chemistry, Technicon Symposium 1964, Technicon Sonderdruck Nr. 54, Technicon, Tarrytown, N.Y.

- (305) Morgenstern, S., G. Kessler, J. Auerbach, R.U. Flor, B. Klein: An automated p-nitrophenylphosphate serum alkaline phosphatase procedure for the AutoAnalyzer. Clin. Chem. 11: 876-888, 1965
- (306) Ness, A.T., H.C. Dickerson, J.V. Pastewka: The determination of human albumin by its specific binding of the anionic dye, 2-(4'-hydroxybenzeneazo)-benzoic acid. Clin. chim. acta 12: 532-541, 1965
- (307) Rush, R.L.: Zit. in: Serum glutamic-oxalacetic transaminase. Reagent data handbook, Technicon SMA 12/60 system, Technicon, Tarrytown, N.Y. 1971
- (308) Technicon, Tarrytown, N.Y.: Reagent data handbook, Technicon, SMA 12/60 system, Jan. 1973

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. H. Hoffmeister für die Überlassung der Grunddaten. Herrn B. Junge und weiteren Mitarbeitern des Instituts für Sozialmedizin und Epidemiologie des Bundesgesundheitsamtes danke ich für zahlreiche Hilfestellungen.

Herrn W. Hopfenmüller vom Institut für medizinische Statistik und Dokumentation der Freien Universität danke ich für seine Beratung.

Lebenslauf

Geboren am 20.12.1941 in Königsberg/Pr., aufgewachsen in Baden-Württemberg.

Nach der Grundschule Besuch des humanistischen Karls-Gymnasiums in Stuttgart. Abitur 1962. Im Sommersemester 1962 Immatrikulation an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin. Naturwissenschaftliche Vorprüfung 1963, ärztliche Vorprüfung 1965, ärztliche Prüfung 1968. Medizinassistentenzeit im Wenckebach Krankenhaus, Städtischen Krankenhaus Moabit und im Rudolf-Virchow Krankenhaus. Approbation als Arzt am 14.1.1970.

Seit dem 15.1.1970 als Arzt an der von Prof. W. Pribilla geleiteten 2. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Moabit auf verschiedenen Gebieten der Inneren Medizin tätig.

F. Höpfner · Dissertationsdruck · Pestalozzistraße 106 · 1 Berlin 12

☎ 312 88 85 + 313 81 98